

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 085**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/65 (2006.01)

A61K 47/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2007 E 07116945 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 1902706**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas estables de tetraciclinas en solución, procedimiento para su obtención y sus usos**

30 Prioridad:

25.09.2006 ES 200602416

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

18.04.2017

73 Titular/es:

**DIVASA-FARMAVIC, S.A. (100.0%)
CTRA. DE SANT HIPOLIT, KM. 71
08503 GURB, BARCELONA, ES**

72 Inventor/es:

**JUTGLAR SELLARÉS, MONTSERRAT;
RAMON POU, GEMMA;
FORADADA SELLABONA, MERCÈ y
CABALLERO GOBERN, FRANCESC**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 609 085 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas estables de tetraciclinas en solución, procedimiento para su obtención y sus usos

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere al campo farmacéutico de las tetraciclinas y, en particular, se refiere a composiciones farmacéuticas estables de tetraciclinas en solución, al procedimiento para la obtención de las mismas y a la utilización de forma individual o colectiva para la fabricación de un medicamento destinado a humanos o animales para la prevención y/o tratamiento de afecciones, en las que las tetraciclinas se muestran efectivas, mediante cualquiera de las vías aceptables de administración de medicamentos.

Antecedentes de la invención

15 Las tetraciclinas forman parte de una familia de antibióticos utilizada desde hace tiempo, mayoritariamente en formas de administración sólidas y en soluciones de preparación extemporánea. La utilización en forma de solución de este tipo de antibióticos ha sido estudiada por las ventajas y campos de aplicación que permite, tales como la administración por vía parenteral o tratamientos masivos para ser administrados a través de agua de bebida. Esta aplicación tiene especial trascendencia en el campo veterinario, donde son habituales tratamientos de estas características por las ventajas que comporta desde un punto de vista productivo, al poder administrar de forma directa en los depósitos o mediante dosificación en línea el antibiótico, siendo este un sistema que requiere una intervención mínima en mano de obra y, por tanto, una reducción de los costes de producción.

25 Actualmente existen en el mercado diferentes productos comerciales basados en tetraciclinas, especialmente oxitetraciclina y doxiciclina, formulados en solución, tanto para uso humano como para uso veterinario. Sin embargo, estudios actuales amparados en técnicas analíticas perfeccionadas han permitido dilucidar la aparición de productos de degradación consustanciales a la formulación de tetraciclinas en solución. De este modo, cuando la doxiciclina se halla en solución, mediante un fenómeno de epimerización en el carbono 4 se forma la 4-epidoxiciclina, epímero con escasa o nula actividad antimicrobiana. Este fenómeno no se produce cuando la formulación se halla en formas sólidas. La aparición de este tipo de impurezas, implica que el producto en solución sea rechazado por algunos mercados exigentes.

35 Las tetraciclinas, preferentemente la doxiciclina y la oxitetraciclina, presentan diversos mecanismos de degradación, entre los que se encuentran la fotodegradación por incidencia de radiación luminosa, fenómenos de oxidación, hidrólisis y epimerización. Si bien las tres primeras son relativamente fáciles de evitar con la utilización de medidas físicas y/o químicas, la epimerización plantea más dificultades puesto que cuando la tetraciclina se formula en solución, se manifiesta el fenómeno descrito más arriba.

40 La aparición del 4-epímero es progresiva desde la preparación de la formulación a una velocidad mayor o menor de formación en función de los ingredientes presentes en la misma, suponiendo una pérdida de actividad antimicrobiana del preparado y marcando la vida del producto. En los productos antimicrobianos una reducción de la actividad no sólo repercute en un menor efecto terapéutico, sino que además puede conducir a la aparición de resistencias cuando no se alcanzan niveles terapéuticos de fármaco en el organismo diana.

45 La formación de epímeros supone una reducción de la vida del producto, en tanto que éste se degrada de forma más rápida, lo cual dificulta disponer de un producto con una vida en el mercado aceptable, especialmente cuando se trata de exportar el producto puesto que el tiempo que transcurre desde que se fabrica hasta que llega a su destino final puede ser relevante.

50 Se ha observado como la reducción del contenido en agua al máximo y la utilización de excipientes anhidros, como el glicerol, propilenglicol, 2-pirrolidona, n-metil-2-pirrolidona, dimetilacetamida (DMA) y dimetilformamida (DMF) solos o mezclados consiguen reducir este fenómeno, pero no lo evitan, simplemente disminuyen su velocidad. No se dispone hasta el momento de una explicación científica clara de los motivos exactos, puesto que la reducción total del agua en la formulación debería reducir de forma más importante o anular el fenómeno y, por lo tanto, tampoco de una solución al problema planteado.

55 En las patentes WO2005046651, US4126680, WO9427611, US3846548, US3957980, US3674859 se describen las principales estrategias galénicas para la formulación de tetraciclina, mayoritariamente encaminadas a la solubilización del principio activo y estabilidad físico-química de la solución, pero incidiendo poco o nada en el aspecto de la estabilidad química del principio activo y en ninguna de ellas se menciona de forma explícita la formación del 4-epímero o 4-6-epímero ni los componentes que pueden solucionar este problema. En algunas de estas patentes se reivindican procedimientos para la preparación de formulaciones estables, pero no se hace referencia a los niveles de impurezas, ni la caracterización de las mismas a evitar en la formulación.

65 Se han ensayado estrategias diversas para solucionar el problema de la epimerización, basadas fundamentalmente en reducir la velocidad de formación del epímero. Entre las estrategias más utilizadas está la refrigeración de la

solución, que implica mantener el producto a temperaturas inferiores a 8°C, suponiendo un inconveniente cuando se trata de volúmenes importantes de producto puesto que durante la vida del producto no puede romperse la cadena de frío, además del sobrecoste e inconvenientes implícitos al propio sistema de conservación.

5 Otra de las estrategias consiste en la utilización de algunos disolventes que parece ser que mejoran la estabilidad y retrasan la aparición de los productos de degradación, como son la 2-pirrolidona, n-metil-2-pirrolidona, polipropilenglicol, propilenglicol y dimetil acetamida a los que pueden incorporarse sales de cationes divalentes especialmente calcio y magnesio, para formar complejos con el principio activo supuestamente más estables.

10 La patente WO2005046651 revela un método para la obtención de cápsulas líquidas de doxiciclina estables, sin embargo, la estrategia galénica escogida consiste en la utilización de disolventes de naturaleza lipídica, que por su naturaleza no pueden ser solubles en el agua y, por tanto, no podrían utilizarse en composiciones para ser administradas por esta vía. Asimismo tampoco se hace mención de los fenómenos de epimerización, principales vías de degradación de la doxiciclina en solución.

15 Es de interés en la industria farmacéutica disponer de estrategias para la estabilización de soluciones de tetraciclina preferentemente de doxiciclina por ser este un antibiótico que por su naturaleza y características se utiliza tanto en medicina humana como en veterinaria, siendo de especial interés en esta última por la facilidad que supone la aplicación de soluciones estables en tratamientos masivos para producciones ganaderas o piscifactorías y por ser antibióticos de uso muy extendido en este sector.

20 La presente invención tiene por objeto solucionar el problema de la estabilidad química de las soluciones de tetraciclina, preferentemente las soluciones de doxiciclina, permitiendo la obtención de soluciones estables desde un punto de vista químico en las que la aparición de fenómenos de epimerización, preferentemente la formación de 4-epidoxiciclina y otras impurezas queda enormemente reducido o prácticamente anulado en periodos largos de almacenamiento del producto sin la necesidad de mantener el producto en condiciones de refrigeración, lo que permite almacenar el producto a temperatura ambiente durante periodos de más de 3 años sin aparición de impurezas o con una presencia mínima de las mismas.

30 Descripción resumida de la invención

La presente invención tiene por objeto proporcionar composiciones farmacéuticas estables de tetraciclinas en solución.

35 Además, la presente invención tiene por objeto proporcionar un procedimiento de preparación de dichas composiciones farmacéuticas estables de tetraciclinas en solución.

Aún otro objeto de la presente invención es la utilización de forma individual o colectiva para la fabricación de un medicamento destinado a humanos o animales para la prevención o tratamiento de afecciones en las que las tetraciclinas se muestran efectivas por cualquiera de las vías aceptables de administración de medicamentos

Descripción detallada de la invención

45 Un primer objeto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas estables de tetraciclinas en solución.

Para llevar a cabo el primer objeto de la invención se utiliza un disolvente o mezcla de disolventes con la finalidad de obtener soluciones estables de tetraciclinas, preferentemente en las que la formación de epímeros y, más preferentemente, la formación de 4-epidoxiciclina y 4-6-epidoxiciclina se ve reducida de tal manera que permite disponer de un producto estable durante un largo período de tiempo.

50 Tal y como se ha indicado en los antecedentes, la reducción del contenido en agua al máximo y la utilización de excipientes anhidros no evita el fenómeno de la epimerización, sólo disminuye su velocidad. Sin embargo, al considerar la presencia de moléculas de agua en la propia molécula de tetraciclina, una de las sales de principio activo más utilizadas para la formulación de soluciones a base de tetraciclinas es la forma de hclato, preferentemente el hclato de doxiciclina. La forma hclato es una forma hemihidratada y, por tanto, con presencia de agua en la especie química que compone el ingrediente activo, doxiciclina.

60 En efecto, el hclato de doxiciclina contiene agua en una proporción de 1 molécula de agua por cada 2 de doxiciclina, siendo permitida una cantidad entre el 1,4 % y el 2,8 % en peso según la Farmacopea Europea. Si bien, no ha podido ser demostrada de una forma fehaciente, los autores de la presente invención creen que la influencia de esta proporción de agua contenida en el ingrediente activo sobre la estabilidad de las formulaciones en solución, aún cuando estas se formulan a base de disolventes anhidros, preferentemente en lo que se refiere a fenómenos de epimerización, al parecer podría ejercer una contribución en estos fenómenos, de tal manera que a pesar de eliminar cualquier vestigio de agua en el excipientado, esta es incorporada mediante el propio principio activo.

Con el objetivo de determinar si ejerce una contribución en estos fenómenos, los autores de la presente invención han eliminado el agua contenida en la molécula de la forma hclato de la tetraciclina a formular en solución, preferentemente del hclato de doxiciclina, utilizando agentes que contribuyen a la eliminación de la misma, bien sea por transformación o por neutralización de su actividad. Sorprendentemente, estos agentes no sólo eliminan el agua
5 contenida en la molécula de la forma hclato sino que también eliminan agua de otras procedencias que pueden estar formando parte de la formulación, como puede ser la humedad absorbida por los excipientes o por el propio principio activo sin ser esta constitutiva de la molécula.

Sorprendentemente, la estrategia seguida supone un cambio en la dirección que se ha seguido hasta el momento en la cual todas las estrategias de formulación de doxiciclina han ido encaminadas a limitar o evitar el uso de agua en el excipientado, pero no a eliminarla o capturarla del propio principio activo.

Una de las ventajas de la invención es que los ingredientes utilizados para la captura o eliminación del agua constituyente del principio activo pertenecen al grupo de ingredientes autorizados para la formulación de productos farmacéuticos y forman parte de los ingredientes autorizados para formar parte de medicamentos destinados a animales productores de alimentos, por las implicaciones en seguridad alimentaria que tiene en este último caso. Los medicamentos que se administran a animales productores de alimentos para el consumo humano están sujetos a una normativa específica y restrictiva en lo que se refiere a su composición. La utilización de ingredientes deshidratantes fuera de esta normativa impediría la utilización del producto en el ámbito ganadero al no poder obtener la correspondiente autorización administrativa para su comercialización.

Con la presente invención se garantiza, por tanto, además de solucionar el problema de la estabilidad de las soluciones de tetraciclinas, la obtención de un producto con garantías sanitarias suficientes tanto en medicina humana como en veterinaria en lo que se refiere a la eficacia y seguridad del mismo.

Otra característica relevante de la invención es que, además de garantizar una estabilidad adecuada del ingrediente activo, la composición ha de permitir una correcta solubilización del mismo. Son ampliamente conocidas y descritas las dificultades de solubilización de las tetraciclinas y la doxiciclina en particular. Deben ser utilizados excipientes y disolventes en cantidad y proporciones adecuadas para permitir una solubilización apropiada. Este hecho adquiere especial relevancia en las formulaciones destinadas a tratamientos masivos para ser administradas mediante disolución en el agua de bebida, como ocurre frecuentemente en el ámbito veterinario. En este caso se utilizan soluciones concentradas de tetraciclina, que pueden alcanzar hasta un 25-30 % en peso de principio activo, aunque lo más habitual es entre un 10 y un 20% en peso, lo cual añade mayor dificultad a la solubilización. Se requiere, por tanto, que los excipientes destinados a la estabilización no interfieran en la correcta solubilización del ingrediente activo y faciliten la misma.

Las composiciones farmacéuticas estables de tetraciclinas en solución, objeto de esta invención, consisten en soluciones que comprenden,

- por lo menos una tetraciclina seleccionada entre clortetraciclina, minociclina, oxitetraciclina, doxiciclina, preferentemente oxitetraciclina y más preferentemente doxiciclina, o mezclas de los mismos, en forma de base, hclato, metansulfato, clorhidrato, estolato, sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable, en una proporción del 2% al 30 %, preferentemente entre el 8% y 22%,
- por lo menos un disolvente principal seleccionado entre polietilenglicol 200, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polipropilenglicol, 2-pirrolidona, propilenglicol, n-metil-2-pirrolidona, glicerol, dimetilacetamida, dimetilformamida, etanol absoluto, alcohol isopropílico, alcohol butílico o mezclas de los mismos, preferentemente propilenglicol, en una proporción del 20 al 95 % y preferentemente entre un 40 y un 90% y,
- por lo menos un agente deshidratante seleccionado entre acetato de etilo, anhídrido acético y etanol absoluto, o mezclas de los mismos, preferentemente acetato de etilo y más preferentemente anhídrido acético, en una proporción del 1 al 20 %.

En la presente invención, se entiende por agente deshidratante cualquier ingrediente que ejerce una función de eliminación o reducción del agua contenida en la formulación, preferentemente la incorporada a través de los excipientes y, más preferentemente la incorporada a través de los principios activos, bien sea, como humedad o agua extrínseca, o bien, como agua constitutiva de la entidad química que compone el principio activo.

El acetato de etilo y el anhídrido acético son compuestos que reaccionan con el agua para formar ácido acético, de manera que reaccionan con el agua constitutiva del principio activo eliminándola por completo del medio.

También es conocida la higroscopicidad del etanol absoluto y su capacidad de combinarse con el agua de una forma altamente estable, resultando una mezcla con entidad propia constituida por un 95% de etanol y un 5% de agua, hasta el punto que la separación física de estas dos sustancias así mezcladas no es trivial por los métodos habituales de separación de alcoholes, como la destilación, puesto que la mezcla se comporta como una única sustancia y se requiere de la aplicación de técnicas más complejas para su separación. Estas mezclas se conocen con el nombre de azeótropos. Se prefiere el etanol absoluto por actuar a la vez como codisolvente y agente deshidratante.

Además de los componentes básicos (tetraciclina, disolvente y agente deshidratante), la presente composición puede incluir uno o más entre codisolventes, agentes antioxidantes, sustancias reguladoras de pH, agentes conservantes, agentes modificadores de las características organolépticas, agentes formadores de complejos, agentes quelantes, adyuvantes tecnológicos y otros principios activos.

5 En una realización preferida, la composición comprende, además, por lo menos un codisolvente consistente en un alcohol anhidro seleccionado entre glicerol, alcohol butílico, alcohol isopropílico, etanol absoluto, alcohol bencílico o una mezcla de los mismos, preferentemente butanol y más preferentemente etanol absoluto por actuar éste además de codisolvente como agente deshidratante o bien una mezcla de ellos en una proporción entre el 2 y el 40 % en peso, preferentemente entre el 5 y el 20% en peso y más preferentemente entre el 7 y el 15% en peso.

10 En otra realización, la composición comprende, además, por lo menos un agente antioxidante seleccionado entre EDTA, metabisulfito de sodio, sulfoxilato formaldehído de sodio, citrato de sodio, o una mezcla de los mismos, actuando algunos además como agentes quelantes mejorando la estabilidad en el agua de bebida cuando se utiliza el producto, especialmente en las aguas duras, donde la estabilidad del principio activo se puede ver comprometida.

15 En aún otra realización, la composición comprende, además, por lo menos una sustancia reguladora del pH seleccionada del grupo que consiste en ácido acético, trometamol, ácido cítrico, citrato de sodio, L-arginina, L-lisina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ácido clorhídrico, ácido tartárico, ácido ascórbico y ácido fosfórico o una mezcla de las mismas, por las mejoras que incorpora en la utilización del producto. Preferentemente, la sustancia reguladora del pH es ácido cítrico en una cantidad entre el 2 y el 25% en peso en peso.

20 En otra realización adicional, la composición comprende, además, por lo menos un agente conservante seleccionado del grupo que consiste en alcohol bencílico, etanol absoluto, propilparaben, fenol, clorocresol, cloruro de benzalconio, butilparaben, metilparaben, ácido benzoico, feniletanol, benzoato sódico o mezclas de los mismos.

25 En aún otra realización preferida, la composición comprende, además, por lo menos un agente modificador de las características organolépticas seleccionado del grupo que consiste en saborizantes, colorantes, aromatizantes o mezclas de los mismos.

30 En aún otra realización preferida, la composición comprende, además por lo menos, un agente formador de complejos seleccionado del grupo que consiste en óxido de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, una sal farmacéuticamente aceptable de una sal divalente o mezclas de los mismos.

35 En aún otra realización preferida, la composición comprende, además, por lo menos un agente quelante seleccionado del grupo que consiste en EDTA, ácido cítrico, citrato de sodio o mezclas de los mismos.

40 En aún otra realización preferida, la composición comprende además, por lo menos, un adyuvante tecnológico seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o mezclas de los mismos, con el fin de modificar la viscosidad, proporcionar un efecto de liberación retardada, mejorar la estabilidad en agua, etc.

45 La presente invención tiene aplicación también en composiciones en las que además de la tetraciclina, ésta se formula combinada con otros principios activos resultando formulaciones con otras actividades además de la antimicrobiana, o en la que también puede concurrir más de un antimicrobiano. Por lo tanto, en una realización preferida la composición comprende, además, por lo menos, otro principio activo seleccionado del grupo consistente en una tetraciclina adicional, preferentemente doxiciclina, un mucolítico, un expectorante, un antitusivo, un antiinflamatorio, un antipirético, un broncodilatador, un antihistamínico, un beta-bloqueante y un antibiótico o mezclas de los mismos. En particular, los principios activos preferidos son bromhexina, acetilcisteína, bronvanexina, ambroxol, carbocisteína, guanifensina, extractos o derivados vegetales, tales como hidrato de pinol, *hedera helix*, *eucalyptus globulus*, bálsamo de Tolú, aspirina, ibuprofeno, paracetamol, metamizol, flunixin meglumine, ketoprofeno, naproxeno, diclofenaco, codeína, dextrometorfano, noscapina, dihidrocodeína, dimemorfanol, cloperastina, levodropizina, fominobeno, extracto de Drosera Sp, tintura de Drosera rotundifolia, efedrina, clorfenamina, ebastina, loratadina, cetirizina, teofilina, salbutamol, salmeterol, terbutalina, clenbuterol, bambuterol, etamifilina, carazolol, propranolol, atenolol, gentamicina, amoxicilina, tiamulina, colistina, neomicina, lincomicina, enrofloxacina, ciprofloxacina, norfloxacina, eritromicina, estreptomycin, florfenicol, ceftiofur, ivermectina, closantel, levamisol y clorsulón. Más preferiblemente, el otro principio activo es bromhexina o paracetamol.

60 Procedimiento de preparación y utilización

A modo de ejemplo y sin intención de limitar la invención, se describe a continuación uno de los posibles procedimientos de preparación de la composición farmacéutica estable, siendo válido cualquier método que suponga la incorporación secuencial de los ingredientes y disolución de los mismos mediante la aportación de energía, preferentemente mecánica.

El procedimiento de preparación puede comprender las siguientes etapas:

- a) Adición de por lo menos un disolvente en un reactor provisto de agitación y la posterior agitación durante 5 minutos.
- b) Adición del principio activo y, opcionalmente, por lo menos un codisolvente manteniendo la agitación y ajustando la velocidad necesaria hasta la total disolución.
- c) Adición del agente deshidratante y, opcionalmente, por lo menos un codisolvente manteniendo el mecanismo de agitación.
- d) Adición del resto de ingredientes hasta la total disolución y homogenización.

La solución así preparada se envasa preferentemente en envases opacos de polietileno de alta densidad cerrados de forma hermética.

Cualquier envase mencionado en esta descripción sólo es a título de ejemplo, siendo válidos para la presente invención cualquier tipo de envase que la pueda contener.

Habitualmente durante la preparación no se sobrepasan los 30°C especialmente después de añadir la tetraciclina, sin embargo y especialmente cuando la formulación sea una combinación con otro u otros ingredientes activos podrán utilizarse métodos de solubilización de los mismos, mediante energía térmica o mecánica.

Preferentemente, con el fin de mejorar la incorporación de ingredientes pueden prepararse mezclas previas de los mismos en los codisolventes o en el disolvente en que sean más solubles, para ser incorporadas una vez premezcladas al resto de la formulación.

En una realización particular, el otro principio activo a adicionar se selecciona entre paracetamol y bromhexina y se adicionan previa disolución en el codisolvente o en una parte suficiente del disolvente principal.

Cuando la preparación se destina a una formulación para ser administrada por vía parenteral, se efectúan las operaciones necesarias para mantener la ausencia de microorganismos en el producto final, bien sea por preparación aséptica con los ingredientes previamente esterilizados, mediante filtración de la solución primaria, o mediante esterilización final o cualquiera de los métodos farmacéuticamente aceptables para la preparación de soluciones parenterales.

En cuanto a las vías de administración, la composición farmacéutica estable de tetraciclinas en solución se puede administrar por vía oral, parenteral, intranasal, rectal, inhalatoria, transcutánea, tópica, ocular, intramuscular, subcutánea, intravenosa, intradérmica, intratecal, intramamaria o cualquier vía aceptable para la administración de fármacos en medicina humana o en medicina veterinaria. Dicha administración se puede hacer a través de agua, mediante disolución directa, mediante la ayuda de sistemas automáticos de dosificación, sistemas de dosificación en línea, mediante agentes mecánicos de agitación o con cualquier método o sistema de dosificación aceptable.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar a individuos de la especie humana, porcina, bovina, equina, canina, felina, aves, roedores, reptiles, aves de corral, aves ornamentales, animales marinos, animales de agua dulce y peces ornamentales. Adicionalmente, se puede administrar en producciones ganaderas, tratamiento de piscifactorías de agua dulce o piscifactorías de agua salada.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a la utilización de dicha composición farmacéutica estable de tetraciclinas en solución para la fabricación de un medicamento destinado a la prevención y/o tratamiento de una patología respiratoria, dermatológica, digestiva, circulatoria, articular, tisular de cualquier etiología donde los principios activos de la formulación se muestren eficaces.

A modo ilustrativo y no limitativo, se describen, a continuación, los siguientes ejemplos de composiciones de la presente invención.

Ejemplos de la composición:

Ejemplo 1: Formulaciones de tetraciclina sin combinar

Ingredientes	A	B	C
Hiclato de doxiciclina	11,350 g	11,350 g	22,700g
N-metil-2-pirrolidona	5,000 g	0,005 g	8,000 g
Polietilenglicol 300	5,000 g	0,001 g	4,000 g
Etanol absoluto	7,000 g	10,000 g	6,000 g
Anhídrido acético	4,000 g	0,001 g	1,000 g
Acetato de etilo	1,000 g	0,001 g	0,001 g
Sulfoxilato formaldehído de sodio	0,400 g	0,001 g	0,001 g
MnO	0,800 g	0,001 g	0,001 g
Propilenglicol	c.s.p 100 ml	c.s.p. 100 ml	c.s.p. 100 ml

Ejemplo 2: Soluciones de tetraciclina combinada con mucolíticos

5

Ingredientes	A	B	C
Hiclato de doxiciclina	22,600	11,600 g	16,400 g
Bromhexina.clorhidrato	1,000 g	0,000 g	1,000 g
n-acetilcisteína	0,000 g	2,000 g	0,000 g
Carbocisteína	0,000 g	1,000 g	0,000 g
N-metil-2-pirrolidona	3,000 g	0,005 g	0,001 g
N-N-dimetilacetamida	1,000 g	0,000 g	0,005 g
Polietilenglicol 300	2,000 g	0,001 g	0,001 g
Etanol absoluto	7,000 g	7,000 g	10,000 g
Anhídrido acético	0,500 g	3,000 g	0,001 g
Acetato de etilo	0,001 g	0,001 g	0,001 g
Sulfoxilato formaldehído de sodio	0,400 g	0,001 g	0,001 g
Acido Acético	0,001 g	4,000 g	0,005 g
Acido cítrico	8,000 g	6,000 g	10,000 g
Propilenglicol	c.s.p 100 ml	c.s.p. 100 ml	c.s.p. 100 ml

Ejemplo 3: Soluciones de tetraciclina combinada con antipiréticos

Ingredientes	A	B	C
Hiclato de doxiciclina	11,600 g	11,600 g	11,600 g
Flunixin meglumine	5,000 g	0,000 g	0,000 g
Aspirina	0,000 g	20,000 g	0,000 g
Paracetamol	0,000 g	0,000 g	20,000 g
N-metil-2-pirrolidona	5,000 g	0,005 g	2,000 g
N-N-dimetilacetamida	3,000 g	20,000 g	0,001 g
Polietilenglicol 300	25,000 g	0,001 g	5,000 g
Etanol absoluto	9,000 g	10,000 g	15,000 g
Acetato de etilo	0,000 g	0,001 g	0,001 g
Sulfoxilato formaldehído de sodio	0,001 g	0,001 g	0,010 g
Propilenglicol	c.s.p 100 ml	c.s.p. 100 ml	c.s.p. 100 ml

10 Evaluación de la estabilidad

Se estudió la estabilidad química de las formulaciones de los ejemplos. El estudio de estabilidad se efectuó en las instalaciones de análisis del Departamento de I+D de los laboratorios Divasa-Farmavic, S.A.

15 Para el estudio se preparó un lote de laboratorio siguiendo el patrón de formulación de las composiciones de los ejemplos y se analizó su contenido en doxiciclina e impurezas, mediante cromatografía líquida de alta resolución con detector UV-VIS, utilizando un método previamente validado para la determinación exacta y precisa tanto del principio activo doxiciclina como de todas las impurezas, basado en el método descrito por Yekkala y col., Chromatographia, 2003. La identificación de los picos cromatográficos se efectuó mediante comprobación de los
20 tiempos de retención así como por comparación de sus espectros UV-VIS mediante un barrido a diferentes longitudes de onda utilizando un detector de diodos. Se emplearon las siguientes soluciones de referencia preparadas en HCl 0,01 M: 5% de 4-epidoxiciclina, 35% de metaciclina y 20 % de 6-epidoxiciclina. Las dos últimas soluciones fueron sometidas a condiciones de estrés para la obtención de epimetaciclina y 4,6 epidoxiciclina.

25 El sistema cromatográfico utilizado se basó en una adaptación para el producto terminado de la técnica descrita en la Farmacopea Europea, con el fin de separar correctamente las diferentes impurezas.

En la técnica utilizada, el cromatograma típico mostró los siguientes tiempos de retención. Doxiciclina (21,50 min), metaciclina (18,19 min), 4-epidoxiciclina (6,99 min), 6-epidoxiciclina (15,39 min), 4,6 epidoxiciclina + epimetaciclina (10,86 min), el resto de picos se consideraron impurezas desconocidas.
30

Las preparaciones se envasaron en recipientes de polietileno de alta densidad herméticamente cerrados y almacenados dentro de cámaras climáticas de temperatura y humedad reguladas, en las siguientes condiciones:

35 Condición a) a 25°C 60% de Humedad relativa
Condición b) a 40 °C 75% de Humedad relativa
Condición c) refrigerador T< 8°C

Las preparaciones almacenadas se analizaron periódicamente siendo la última determinación a los 3 años a 25°C y 8°C y de 12 meses a 40°C.

5 Para el estudio se preparó también una muestra de referencia, que no utiliza agentes deshidratantes, otras formulaciones comerciales y una solución placebo sin doxiciclina con el fin de disponer de controles positivos y negativos para la comparación de resultados.

10 La Farmacopea Europea establece los límites para la 6-epidoxiciclina y metaciclina en un máximo del 2% en peso y cualquier otra impureza no debe superar el 0,5% en peso. La Farmacopea de Estados Unidos (USP), establece los límites para todas las impurezas igual que la Farmacopea Europea, excepto para la metaciclina, que no se establece un límite concreto.

15 Los resultados obtenidos evidencian una mínima desaparición del pico de doxiciclina, indicativo de que no ha habido degradación o transformación de la molécula durante el periodo de estudio en las condiciones de almacenamiento. Se pone de manifiesto también una escasa presencia de 4-epidoxiciclina al cabo de 3 años de almacenamiento, respecto a las formulaciones utilizadas como referencia, siendo evidente el pico correspondiente al epímero, así como una reducción significativa del contenido en doxiciclina en las muestras utilizadas como referencias positivas.

20 Las muestras almacenadas a mayor temperatura tampoco evidencian la aparición significativa del epímero, reforzando los resultados obtenidos en la condición a), puesto que la temperatura actúa como un acelerador de las reacciones de degradación intentando simular el paso del tiempo.

25 Aquellas muestras de formulaciones preparadas sin el desecante y/o el alcohol, especialmente el alcohol etílico absoluto, se han mostrado inestables a las pocas semanas desde su preparación, empezando a detectar el 4-epímero de forma creciente y significativa a lo largo del estudio.

30 Los cromatogramas correspondientes a las formulaciones de referencia revelaron un pico aparente correspondiente a 4-epidoxiciclina a lo largo del almacenamiento, resultando en una compensación del pico de 4-epidoxiciclina por la pérdida de la forma activa. El balance de masas, teniendo en cuenta todos los componentes, excepto las impurezas desconocidas resultó en un 102,3 %, implicando que las impurezas desconocidas, probablemente no estén relacionadas con la doxiciclina.

35 A continuación, se muestran los resultados correspondientes a preparaciones que siguieron el patrón de formulación 2A y 1B (6-EDOX = 6-epidoxiciclina; 4-EDOX = 4-epidoxiciclina; OTRAS IMP = metaciclina + 4,6-epidoxiciclina + epimetaciclina + impurezas desconocidas).

Tabla 1: Resultados de la formulación del ejemplo 2-A
Condiciones: refrigerador

Tiempo (meses)	Contenido Doxiciclina (mg/ml)	% respecto inicial	4-EDOX mg/ml
0	201,89	100,00	0,000
1	200,79	99,45	0,000
2	204,63	101,36	0,000
3	206,77	102,42	0,000
6	204,70	101,39	0,000
12	205,67	101,87	0,000
24	201,96	100,04	0,005
36	200,507	99,32	0,041

40 Tabla 2: Resultados de la formulación del ejemplo 2-A
Condiciones: 25°C - 60% HR

Tiempo (meses)	Contenido Doxiciclina (mg/ml)	% respecto inicial	4-EDOX mg/ml
0	201,89	100,00	0,000
1	203,02	100,56	0,000
2	206,42	102,25	0,027
3	209,04	103,54	0,259
6	205,32	101,70	0,516
12	203,41	100,75	0,823
24	202,46	99,74	1,115
36	194,72	96,45	3,433

Tabla 3: Resultados de la formulación del ejemplo 2-A
Condiciones: 40°C – 75% HR

Tiempo (meses)	Contenido Doxiciclina (mg/ml)	% respecto inicial	4-EDOX (mg/ml)
0	201,89	100,00	0,000
1	204,56	101,32	0,633
2	202,98	100,54	1,354
3	203,62	100,86	2,749
6	196,31	97,24	3,932
12	195,93	97,05	4,874

5 Tabla 4: Resultados de la formulación del ejemplo 1-B

Condiciones: refrigerador <8°C

Tiempo (meses)	Contenido Doxiciclina (mg/ml)	% respecto inicial	4-EDOX (mg/ml)
0	101,42	100,00	0,000
8	101,86	100,43	0,032
15	100,04	99,63	0,118
24	101,14	99,72	0,322
36	100,61	99,20	0,524

10 Tabla 5: Resultados de la formulación del ejemplo 1-B

Condiciones: 25°C – 65% HR

Tiempo (meses)	Contenido Doxiciclina (mg/ml)	% respecto inicial	4-EDOX (mg/ml)
0	101,42	100,00	0,000
8	101,12	99,70	, 0.319
15	100,19	98,79	0,755
24	99,02	97,63	0,902
36	96,79	95,44	2,175

Tabla 6: Resultados formulación del ejemplo 1-B
Condiciones: 45°C – 75% HR

Tiempo (meses)	Contenido Doxiciclina (mg/ml)	% respecto inicial	4-EDOX (mg/ml)
0	101,42	100,00	0.000
6	98,28	96,90	2,633

5 Tabla 7: Resultados de la formulación de referencia en condiciones: 25°C – 65% HR

Tiempo (meses)	Contenido Doxiciclina (mg/ml)	% respecto inicial	4-EDOX (mg/ml)
0	100,12	100	0,000
15	88,83	88,72	10,941

Los resultados del estudio efectuado permiten evidenciar que:

- 10 - la incorporación de agentes deshidratantes en las formulaciones que contienen principios activos en forma de hiclato y son susceptibles de degradarse en presencia de agua mejora la estabilidad de dichos principios activos en la formulación final.
- la incorporación de agentes deshidratantes en las formulaciones de doxiciclina en solución mejora la estabilidad de las mismas evitando la aparición de impurezas y sustancias relacionadas.
- 15 - la incorporación de agentes deshidratantes en las formulaciones de doxiciclina en solución evita las reacciones de epimerización y en concreto la formación de 4-epidoxiciclina.

20

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica en forma de solución que comprende:
 5 - por lo menos una tetraciclina seleccionada del grupo que consiste en clortetraciclina, minociclina, oxitetraciclina, doxiciclina, en una proporción entre el 2 y el 30 % en peso,
 - por lo menos un disolvente seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol 200, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polipropilenglicol, 2-pirrolidona, propilenglicol, n-metil-2-pirrolidona, glicerol, dimetilacetamida, dimetilformamida, etanol absoluto, alcohol isopropílico, alcohol butílico en una proporción entre el 20 y el 95% en peso, excepto agua, y
 10 - por lo menos un agente deshidratante en una proporción entre el 1 y el 20% en peso.
2. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, caracterizada por el hecho de que dicha tetraciclina se encuentra en una proporción entre el 8 y el 22% en peso.
- 15 3. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, caracterizada por el hecho de que dicho disolvente se encuentra en una proporción entre el 40 y el 90% en peso.
4. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada por el hecho de que dicha tetraciclina se encuentra en forma de base, hidrato, metansulfonato, clorhidrato, estolato, sulfato o una sal farmacéuticamente aceptable.
 20
5. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por el hecho de que dicha tetraciclina es doxiciclina.
- 25 6. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1 ó 3, caracterizada por el hecho de que dicho disolvente es propilenglicol.
7. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, caracterizada por el hecho de que dicho agente deshidratante se selecciona del grupo que consiste en etanol absoluto, acetato de etilo y anhídrido acético.
 30
8. Composición farmacéutica, según la reivindicación 7, caracterizada por el hecho de que dicho agente deshidratante es etanol absoluto.
9. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por el hecho de que comprende, además, por lo menos un codisolvente seleccionado del grupo que consiste en glicerol, alcohol butílico, alcohol isopropílico, etanol absoluto y alcohol bencílico.
 35
10. Composición farmacéutica, según la reivindicación 9, caracterizada por el hecho de que dicho codisolvente está en una proporción entre el 2 y el 40% en peso.
 40
11. Composición farmacéutica, según la reivindicación 10, caracterizada por el hecho de que dicho codisolvente está en una proporción entre el 5 y el 20% en peso.
12. Composición farmacéutica, según la reivindicación 10, caracterizada por el hecho de que dicho codisolvente está en una proporción entre el 7 y el 15% en peso.
 45
13. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por el hecho de que comprende, además, por lo menos una sustancia reguladora del pH seleccionada del grupo que consiste en ácido acético, trometamol, ácido cítrico, citrato de sodio, L-arginina, L-lisina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ácido clorhídrico, ácido tartárico, ácido ascórbico y ácido fosfórico.
 50
14. Composición farmacéutica, según la reivindicación 13, caracterizada por el hecho de que dicha sustancia reguladora del pH es ácido cítrico.
- 55 15. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por el hecho de que comprende, además, por lo menos un agente antioxidante seleccionado del grupo que consiste en EDTA, metabisulfito de sodio y sulfoxilato formaldehído de sodio.
- 60 16. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por el hecho de que comprende, además, por lo menos un agente conservante seleccionado del grupo que consiste en alcohol bencílico, etanol absoluto, propilparaben, fenol, clorocresol, cloruro de benzalconio, butilparaben, metilparaben, ácido bezoico, feniletil alcohol y benzoato sódico.
- 65 17. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por el hecho de que comprende, además, por lo menos un agente modificador de las características organolépticas seleccionado del grupo que consiste en saborizantes, colorantes y aromatizantes.

- 5 18. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por el hecho de que comprende, además, por lo menos un agente formador de complejos seleccionado del grupo que consiste en óxido de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio y una sal farmacéuticamente aceptable de un catión divalente.
- 10 19. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por el hecho de que comprende, además, por lo menos un agente quelante seleccionado del grupo que consiste en EDTA, ácido cítrico y citrato de sodio.
- 15 20. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por el hecho de que comprende, además, por lo menos un adyuvante tecnológico seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.
- 20 21. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por el hecho de que comprende, además, por lo menos otro principio activo seleccionado del grupo que consiste en un mucolítico, un expectorante, un antitusivo, un antiinflamatorio, un antipirético, un broncodilatador, un antihistamínico, un beta-bloqueante y un antibiótico.
- 25 22. Composición farmacéutica, según la reivindicación 21, caracterizada por el hecho de que dicho otro principio activo se selecciona del grupo que consiste en bromhexina, acetilcisteína, bronvanexina, ambroxol, carbocisteína, guanifensina, extractos o derivados vegetales, tales como hidrato de pinol, *hedera helix*, *eucaliptus globulus*, bálsamo de Tolú, aspirina, ibuprofeno, paracetamol, metamizol, flunixin meglumine, ketoprofeno, naproxeno, diclofenaco, codeína, dextrometorfano, noscapina, dihidrocodeína, dimemorfano, cloperastina, levodropizina, fominobeno, extracto de Drosera Sp, tintura de Drosera rotundifolia, efedrina, clorfenamina, ebastina, loratadina, cetirizina, teofilina, salbutamol, salmeterol, terbutalina, clenbuterol, bambuterol, etamifilina, carazolol, propranolol, atenolol, gentamicina, amoxicilina, tiamulina, colistina, neomicina, lincomicina, enrofloxacina, ciprofloxacina, norfloxacina, eritromicina, estreptomycin, florfenicol, ceftiofur, ivermectina, closantel, levamisol y clorsulón.
- 30 23. Composición farmacéutica, según la reivindicación 22, caracterizada por el hecho de que dicho otro principio activo es bromhexina.
- 35 24. Composición farmacéutica, según la reivindicación 22, caracterizada por el hecho de que dicho otro principio activo es paracetamol.
- 40 25. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por el hecho de que se administra vía oral, parenteral, intranasal, rectal, inhalatoria, transcutánea, tópica, ocular, intramuscular, subcutánea, intravenosa, intradérmica, intratecal e intramamaria.
- 45 26. Procedimiento para la obtención de una composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que comprende las etapas de:
 a) Adición de por lo menos un disolvente en un reactor provisto de agitación y la posterior agitación.
 b) Adición de un principio activo y, opcionalmente, por lo menos un codisolvente manteniendo la agitación y ajustando la velocidad necesaria hasta la total disolución.
 50 c) Adición de un agente deshidratante y, opcionalmente, por lo menos un codisolvente manteniendo el mecanismo de agitación.
 d) Adición del resto de ingredientes hasta la total disolución y homogenización, en el que dicho disolvente, dicho principio activo, dicho agente deshidratante y dicho codisolvente son tal y como se han definido en las reivindicaciones anteriores.
- 55 27. Procedimiento, según la reivindicación 26, caracterizado por el hecho de que dicho resto de ingredientes se seleccionan del grupo que consiste en sustancia reguladora del pH, agente antioxidante, agente conservante, agente modificador de las características organolépticas, agente formador de complejos, agente quelante, adyuvante tecnológico y otro principio activo.
- 60 28. Procedimiento, según la reivindicación 27, caracterizada por el hecho de que dicho otro principio activo se selecciona entre paracetamol y bromhexina y se adicionan después de la disolución en el codisolvente o en una parte suficiente del disolvente principal.
- 65 29. Utilización de una composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1-25, para la fabricación de un medicamento destinado a la prevención y/o tratamiento de una patología respiratoria, dermatológica, digestiva, circulatoria, articular, tisular de cualquier etología, para la que los principios activos de la formulación se muestren eficaces.
30. Utilización de una composición farmacéutica, según la reivindicación 29, caracterizada por el hecho de que dicha administración va destinada a individuos de la especie humana, porcina, bovina, equina, canina, felina y aves,

roedores, reptiles, aves de corral, aves ornamentales, animales marinos, animales de agua dulce y peces ornamentales.

5 31. Utilización de una composición farmacéutica, según la reivindicación 29, caracterizada por el hecho de que dicha administración va destinada a producciones ganaderas, tratamiento de piscifactorias de agua dulce o piscifactorias de agua salada.

10 32. Utilización de una composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 29-31, caracterizada por el hecho de que dicha administración se realiza mediante agua, disolución directa, ayuda de sistemas automáticos de dosificación, sistemas de dosificación en línea, agentes mecánicos de agitación o con cualquier método o sistema de dosificación aceptable.