

404959

31 JUL



- 1 -

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

P.- 51.533

B 224 64 Case P.C. (Ph)

5341 LH(EDG)

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de PFIZER CORPORATION

entidad panameña

Incl. Cl. CO7c, A61k
----------------------

establecida en Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel,  
Colón, Republica de Panamá (con es-  
tablishment comercial en 102 Rue  
Leon Theodor, Jette, Bruselas 9,  
Bélgica).

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION

ACUOSA ESTABLE DE DOXICICLINA"

(Clase Internacional CO7c, A61k)

BAD ORIGINAL

P-51533

31 JU



404959

Debido a la importancia terapéutica de los antibióticos del tipo tetraciclina, se han realizado diversos esfuerzos para preparar composiciones de administración oral, topical y parenteral. Las soluciones acuosas de doxiciclina se pueden preparar en el intervalo de pH altamente ácido o alcalino, pero se ha determinado que estas soluciones no son adecuadas debido a su alto grado de inestabilidad y baja tolerancia en la aplicación topical. Por otra parte, las soluciones acuosas de oxitetraciclina se han obtenido de modo adecuado para la administración terapéutica mediante la disolución simple de la oxitetraciclina en agua conteniendo polivinilpirrolidona junto con un compuesto de magnesio incorporado a un valor de pH dentro del intervalo de 8.5-9.0 (véase, por ejemplo, la patente británica No. 1,131,007). Sin embargo, este procedimiento no pue



404959

- 2 -

404959

de aplicarse a las soluciones de doxiciclina debido a la inestabilidad relativa de este compuesto en el intervalo de pH alcalino.

Se ha encontrado que las soluciones acuosas estables de doxiciclina adecuadas para la administración oral, topical o parenteral se pueden obtener por disolución de la doxiciclina y un compuesto de magnesio en agua conteniendo un agente tenso activo no iónico y ajustando el pH de las composiciones acuosas de antibiótico dentro del intervalo de aproximadamente 5.9-7.0.

La doxiciclina, es decir el componente activo terapéutico de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, es un antibiótico de tipo tetraciclina de gran potencia, excelentes características de absorción después de su administración oral o parenteral y duración promedio biológica mayor que la de otros antibióticos del tipo tetraciclina. En la patente de los E.U.A. No. 3,200,149 de R. K. Blackwood et al, se describe y se reivindica bajo el nombre químico de alfa-6-deoxi-5-oxi tetraciclina. Un intervalo de concentraciones efectivo para la doxiciclina en las composiciones acuosas de la presente invención generalmente es el de aproximadamente 20 a 40 mg/ml.

Los iones de magnesio reaccionan con la doxiciclina para formar quelatos de magnesio-doxiciclina. El cloruro de magnesio es una fuente de suministro de iones magnesio conveniente, pero otros compuestos de magnesio útiles para los propósitos de la invención incluyen el óxido de magnesio, ascorbato de magnesio,

404959

- 3 -



lactato de magnesio, gluconato de magnesio, etc. La relación molar de magnesio a doxiciclina en estas composiciones es tal que se encuentra en el intervalo de aproximadamente 1:1 hasta cerca de 8:1, siendo la relación preferida desde 1:1 hasta cerca de 4:1.

Además de la relación molar de magnesio a doxiciclina, la cantidad de doxiciclina solubilizada en las composiciones acuosas de la presente invención es una función de la concentración del agente tensoactivo como se muestra en la siguiente tabla:

Concentración de agente tensoactivo, %	Cantidad de doxiciclina solubilizada, mg/ml	
	2:1*	8:1*
5	15	30
10	30	60
15	45	90
20	60	120

\* relación molar de magnesio a doxiciclina.

Ciertos derivados de aceite de ricino-polioxi-etileno hidrogenado se encuentran registrados bajo el nombre de Serie Nikkol HCO (Nikkol Chemicals Co., Ltd. Tokyo). Otro tipo adecuado de agentes tensoactivos no iónicos son los ésteres parciales de los ácidos grasos comunes (laurico, palmítico, esteárico y oleico) y los anhídridos de hexitol derivados del sorbitol. Todos estos compuestos se encuentran disponibles comercialmente

404959

- 4 -

31 JU



bajo el nombre registrado de "Tween" (Atlas Chemical Co., Wilmington, Delaware) o con el término genérico de polisorbato. Por ejemplo, el polisorbato 60 es un monoestearato de sorbitol-polioxi-etileno conteniendo cerca de 20 unidades de óxido de etileno por molécula, mientras que el polisorbato 80 es el monocolo correspondiente.

El agente tensactivo no iónico se incorpora en la composición acuosa de doxiciclina hasta una concentración final menor de 20% peso/volumen, de preferencia en el intervalo de 7.5 a 15% peso/volumen.

Con objeto de asegurar la estabilidad del color y potencia de las soluciones de doxiciclina preparadas de acuerdo con la presente invención, de preferencia se incorpora un antioxidante adecuado, tal como el sulfoxilato de formaldehído y sodio o magnesio (0.2-0.5% peso/volumen); sulfito de sodio, metabisulfito de sodio o bisulfito de sodio (0.1-0.2% peso/volumen); sulfuro de sodio (0.002-0.004% peso/volumen); alfa-monotio-glicerol (0.4-1.0% peso/volumen); y tiosorbitol (0.4-1.0% peso/volumen).

Dependiendo de la naturaleza de la composición farmacéutica final, el pH puede ajustarse con un ácido mineral como el ácido clorhídrico, o con un ácido orgánico como el ácido cítrico, ácido láctico, etc. Para el ajuste del pH básico, las bases inorgánicas adecuadas incluyen el hidróxido de amonio o de sodio, y las bases orgánicas como el aminometano, dimetilamino-etanol, dietilamino-etanol, dimetilamina, dietilamina, trimetil-

404959

- 5 -



amina, trietilamina, y preferentemente el 2-aminoetanol. El pH de las composiciones acuosas de doxiciclina se ajusta entre 5.0 y 7.0 hasta obtener una solución transparente.

La presente invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos, los cuales no deben considerarse en ninguna forma como limitaciones impositivas sobre el alcance de la misma.

#### EJEMPLO I

Una porción de 2.56 g de clorhidrato de doxiciclina, 1.85 g de cloruro de magnesio hexahidratado y 0.4 g de alfa-monotioglicerol se agregan a 80 ml de una solución al 10% de Nikkol HCO-60, al mismo tiempo que se agita. El pH de la suspensión se ajusta con 2-aminoetanol hasta obtener una solución transparente (pH = 5.0-5.5). La siguiente tabla muestra los niveles en sangre de perros, conejos y humanos posteriores a una dosis intramuscular simple de la solución acuosa de doxiciclina.

#### Niveles Promedio en la Sangre (mcg/ml)

Horas	Perros (5 mg/kg)	Conejos (5 mg/kg)	Humanos
			(100 mg/adulto)
1	2.3	1.5	1.2
3	4.3	2.3	1.5
6	4.1	3.0	1.5
24	2.3	1.0	0.8

#### EJEMPLO II

Una porción de 2.56 g de clorhidrato de doxiciclina y

404959

- 6 -



1.85 g de cloruro de magnesio hexahidratado se agregan a 80 ml de una solución al 7% de polisorbato 80 en presencia de nitrógeno. El pH se ajusta con 2-aminoetanol hasta 5.5-6.0 hasta lograr una solución transparente. Después de agregar 0.02 g de sulfoxilato de formaldehído y magnesio, el volumen total se lleva a 100 ml con una solución al 7% de polisorbato 80.

#### EJEMPLO III

Una porción de 2.56 g de clorhidrato de doxiciclina, 1.85 g de cloruro de magnesio hexahidratado y 0.2 g de metabisulfito de sodio se agregan a 80 ml de una solución al 15% de Nikkol HCO-40, y el pH de la solución se ajusta a 5.7 con 2-aminoetanol. El pH de la solución se ajusta a 5.5 con ácido cítrico y el volumen total se lleva a 100 ml con una solución al 15% de Nikkol 50.

#### EJEMPLO IV

Una porción de 5.12 g de clorhidrato de doxiciclina, 7.40 g de cloruro de magnesio hexahidratado, 0.5 g de sulfito de sodio y 15 g de Nikkol HCO-40 se disuelven en 80 ml de agua, el pH se ajusta entre 5.0 y 7.0 con hidróxido de amonio hasta obtener una solución transparente, y el volumen total se lleva a 100 ml con agua.

#### EJEMPLO V

Una proporción de 5.12 g de clorhidrato de doxiciclina, 14.8 g de cloruro de magnesio hexahidratado, 0.004 g de sulfuro



404959

de sodio y 20 g de Nikkol HCO-50 se disuelven en aproximadamente 80 ml de agua, el pH se ajusta entre 5.0 y 6.7 con hidróxido de sodio hasta que la solución sea transparente y el volumen total se lleva a 100 ml con agua.

#### EJEMPLO VI

Una proporción de 2.2 g de la base doxiciclina y 1.85 g de cloruro de magnesio hexahidratado se agregan a 80 ml de una solución de Nikkol HCO-80 al mismo tiempo que se agita. El pH de la suspensión se ajusta con 2-aminoetanol hasta el intervalo de 5.0 a 7.0 y obtener una solución transparente. Después de agregar 0.4 g de tiosorbitol, el volumen total se lleva a 100 ml con una solución al 10% de Nikkol HCO-80.

#### EJEMPLO VII

Una proporción de 2.44 g de sulfato de doxiciclina y 1.85 g de cloruro de magnesio hexahidratado se agregan a 80 ml de una solución al 10% de polisorbato 80 al mismo tiempo que se agita. El pH de la suspensión se ajusta a 5.0-5.5 con 2-aminoetanol hasta obtener una solución transparente. Después de agregar 0.02 g de metabisulfito de sodio, el volumen total se ajusta a 100 ml con una solución al 10% de polisorbato.

#### EJEMPLO VIII

Una proporción de 3.08 g de ascorbato de doxiciclina y 0.40 g de óxido de magnesio se dispersan en 80 ml de una solución al 10% de Nikkol HCO-60. El pH de la suspensión se ajusta con una solución conteniendo 1.73 g de ácido ascórbico a un va

404959

- 8 -



lor de 5.0-7.0 hasta obtener una solución transparente. Después de agregar 0.02 g de metabisulfito de sodio, el volumen total se ajusta a 100 ml con una solución al 10% de Nikkol HCO-60.

#### EJEMPLO IX

Una porción de 2.65 g de lactato de doxiciclina y 0.4 g de óxido de magnesio se dispersan en 80 ml de una solución al 10% de Nikkol HCO-60. El pH de la suspensión se ajusta a 5.0-7.0 con una solución acuosa conteniendo 1.37 g de ácido láctico. En la solución transparente se agrega 0.04 g de alfa-monotioglicérol y el volumen total se lleva a 100 ml con una solución al 10% de Nikkol HCO-60.

#### EJEMPLO X

Una proporción de 2.81 g de isonicotinato de doxiciclina y 0.4 g de óxido de magnesio se dispersan en 80 ml de una solución al 10% de Nikkol HCO-60. El pH de la suspensión se ajusta con una solución conteniendo 1.22 g de ácido isonicotínico al valor de 5.0-7.0 hasta obtener una solución transparente. Después de agregar 0.04 g de alfa-monotioglicérol, el volumen total se lleva a 100 ml con una solución al 10% de Nikkol HCO-60.

#### EJEMPLO XI

Una porción de 2.96 g de gentisinato de doxiciclina y 0.4 g de óxido de magnesio se dispersan en 80 ml de una solución al 10% de Nikkol HCO-60. El pH de la suspensión se ajusta con una solución de ácido gentsísico a 5.0-7.0 hasta obtener una

404959

- 9 -



solución transparente. Después de agregar 0.04 g de alfa-monotioglicerol, el volumen total se lleva a 100 ml con una solución al 10% de Nikkol HCO-80.

#### EJEMPLO XII

Una proporción de 2.51 g de nitrato de doxiciclina y 1.85 g de cloruro de magnesio hexahidratado se agregan a 80 ml de una solución al 10% de polisorbato 80. El pH de la solución se ajusta con 2-aminoetanol a 5.0-7.0 hasta obtener una solución transparente. Después de agregar 0.02 g de metabisulfito de sodio, el volumen total se ajusta a 100 ml con una solución al 1% de polisorbato 80.

#### EJEMPLO XIII

Una porción de 2.56 g de glutamato de doxiciclina y 0.4 g de óxido de magnesio se dispersan en 80 ml de una solución al 10% de Nikkol HCO-60. El pH de la solución se ajusta con una solución conteniendo 1.46 g de ácido glutámico a 5.0-7.0 hasta obtener una solución transparente. Después de agregar 0.04 g de alfa-monotioglicerol, el volumen total se lleva a 100 ml con solución al 10% de Nikkol HCO-60.

404959

- 10 -



La presente solicitud que corresponde a la presentada en Japón, con fecha 19 de Julio de 1.971, bajo el Número 53146/71, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para preparar una solución acuosa estable de doxiciclina, caracterizado por combinar la doxiciclina y un compuesto de magnesio en agua conteniendo un agente tensoactivo no iónico a un pH de 5.0 a 7.0 y, si se desea, un antioxidante.

*Ry*

404959

24 NOV 1972

- 11 -

2.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado en que el agente tensoactivo no iónico se incorpora en la composición acuosa de doxiciclina hasta una concentración final menor de 20% peso/volumen.

3.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado en que el agente tensoactivo es monooleato de sorbitol-polioxietileno que tiene aproximadamente veinte unidades de oxietileno por molécula.

4.- Un procedimiento para preparar una composición acuosa estable de doxiciclina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

P.A.

24 NOV. 1972

Alberto de Elizaburu  
Per Follen

22.11.72  
MOM