



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 281 180**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/70 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 31/7052 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **99930886 .9**

(86) Fecha de presentación : **07.07.1999**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1094822**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2001**

(54) Título: **Soluciones de azalidos solubles en agua.**

(30) Prioridad: **09.07.1998 US 112690**
02.07.1999 US 346905

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.09.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.09.2007

(73) Titular/es: **Merial, Inc.**
115 Transtech Drive
Athens, Georgia 30601, US

(72) Inventor/es: **Macy, Lowell, R.;**
Hopponen, Raymond, E.;
Wilson, Roger, A. y
Williams, James, B.

(74) Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 281 180 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

Soluciones de azalidos solubles en agua.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones antibióticas adecuadas para su utilización farmacéutica y, en particular, a soluciones de azalidos solubles en agua.

10 Antecedentes de la invención

Los macrolidos como, por ejemplo, los azalidos son un tipo de antibióticos que contienen un anillo de lactona de muchos miembros al cual están unidos uno a más desoxiazúcares. Generalmente, los macrolidos son bacteriostáticos aunque han demostrado que son bactericidas a elevadas concentraciones contra muchos organismos susceptibles. Los macrolidos son los más eficaces contra los bacilos y los estafilococos gram-positivos aunque poseen alguna actividad contra determinados organismos gram-negativos. Los macrolidos ejercen su actividad bacteriostática inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas mediante la unión reversible a la subunidad ribosomal 50S ("Goodman & Gillman's the Pharmacological Basis of Therapeutics", 9na edición J.G. Hadman & L.E. Limbird, eds., ch. 47, pp 1135-1140, McGraw-Hill, New York (1996)).

Los macrolidos como clase son acromáticos y generalmente cristalinos. Los macrolidos tales como los azalidos son normalmente estables en soluciones casi neutras, pero tienen estabilidad limitada en soluciones ácidas o básicas. La razón de ello es porque los enlaces glucosídicos hidrolizan en medio ácido y el anillo de lactona saponifica en medio básico ("Principals of Medicinal Chemistry", 2nd ed. W.F. Foye, ed., ch. 31, pp 782-785, Lea & Febiger, Philadelphia (1981)). Por lo tanto, existe la necesidad de preparar composiciones veterinarias o farmacéuticas estables y miscibles en agua para la administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea de antibióticos macrolidos.

Los macrolidos, como clase, que incluyen los azalidos son solubles en muchos disolventes orgánicos pero son sólo ligeramente solubles en agua. Las soluciones de macrolidos en sistemas de disolventes orgánicos se han utilizado en la práctica en humanos y en veterinaria para la administración por vía intramuscular y subcutánea. Estas soluciones no pueden utilizarse para la administración intravenosa porque los macrolidos precipitan cuando la solución se introduce en un medio acuoso como los fluidos corporales. Pueden prepararse soluciones acuosas de sales de macrolidos pero dichas soluciones tienen tanto estabilidad limitada como un uso limitado de tan sólo un corto periodo de tiempo tras su preparación.

Una solución soluble en agua de macrolidos, incluyendo azalidos, que fuera estable durante un largo periodo de tiempo sería de gran valor tanto para actividades médicas como veterinarias. Podría utilizarse para su administración intravenosa para proporcionar rápidamente niveles de sangre terapéuticos para un tratamiento más eficaz de enfermedades infecciosas. Una solución miscible en agua también permitiría una absorción más rápida a la de los lugares de inyección intramuscular o subcutánea permitiendo concentraciones superiores en los fluidos corporales y un control más eficaz de las enfermedades infecciosas. Dicha solución sería también útil para la administración oral en aves de corral y animales porcinos en el agua para beber.

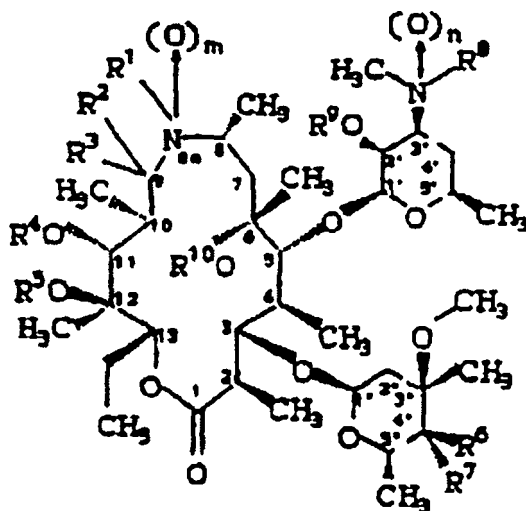
45 Descripción resumida de la invención

La presente invención proporciona una formulación de azalidos estable y miscible en agua de elevada eficacia. Los azalidos como clase contienen un grupo nitrógeno básico que puede convertirse en soluciones no acuosas en composiciones estables y miscibles en agua mediante la adición de un ácido. Las composiciones resultantes son estables durante un largo periodo de tiempo y no conducen a la precipitación del azalido cuando se introduce en un entorno acuoso. El ácido se añade en una cantidad aproximadamente equimolar a la del número de nitrógenos presentes disponibles. Las soluciones que contienen más de 40% del azalido pueden prepararse de esta manera.

En la siguiente descripción detallada de la invención se describen éstas y otras realizaciones u otras que serán obvias a partir de las mismas e incluidas por las anteriores.

Descripción detallada de la invención

Los azalidos son antibióticos macrolidos semisintéticos relacionados con la eritromicina A y muestran propiedades de solubilidad similares. Esta clase incluye compuestos de fórmula general:



y las sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres de los mismos y los complejos metálicos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde

R¹ es hidrógeno;

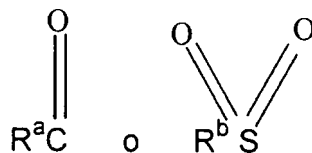
hidroxi;

alcoxi C₁-C₄

formilo

alquilcarbonilo C₁-C₁₀, alcoxicarbonilo C₁-C₁₀, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo C₁-C₁₀, alquilsulfonilo C₁-C₁₀ o arilsulfonilo donde dicho grupo alquilo o arilo C₁-C₁₀ está sustituido o no sustituido por 1-3 halógeno (F, Cl, Br), hidroxi, amino, acilamino C₁₋₅ o grupos alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ o alquinilo C₂₋₁₀ sustituidos o no sustituidos, donde dichos sustituyentes son independientemente 1-3 de

- arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por 1-3 halógeno (F, Cl, Br), alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino o hidroxi,
- heterociclo opcionalmente sustituido por hidroxi, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, alquilcarboniloxi C₁₋₄ o alquilcarbonilamino C₁₋₄,
- halógeno (F, Cl, Br o I),
- hidroxi opcionalmente acilado por un grupo



donde

R^a es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo y

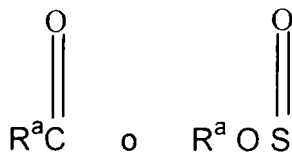
R^b es alquilo C₁₋₆ o arilo,

e) alcoxi C₁₋₁₀,

f) ariloxi o heteroariloxi opcionalmente sustituido por 1-3 halógeno, hidroxi, amino o grupos alquilo C₁₋₄,

ES 2 281 180 T3

g) amino o alquilamino C_{1-10} opcionalmente acilado por un grupo



o R^bSO_2 , donde

R^a y R^b son tal y como se han definido más arriba,

- h) di(alquilo C_{1-10})amino,
- i) arilamino, heteroarilamino, aralquilamino o heteroarilalquilamino donde dicho grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1-3 halógeno, hidroxilo, amino o grupos alquilo C_{1-4} ,
- j) mercapto,
- k) alquiltio C_{1-10} , alquilsulfinilo o alquilsulfonilo, ariltio, arilsulfinilo o arilsulfonilo donde dicho grupo arilo está opcionalmente sustituido por 1-3 halógeno, hidroxilo, amino o grupos alquilo C_{1-4} ,
- l) formilo,
- m) alquilcarbonilo C_{1-10} ,
- n) arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, aralquilcarbonilo o heteroarilalquilcarbonilo donde dichos grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos por 1-3 halógeno, hidroxilo, amino o grupos alquilo C_{1-4} ,
- o) carboxi,
- p) alcoxicarbonilo C_{1-10} ,
- q) ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo o heteroariloxicarbonilo donde dichos grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos por 1-3 halógeno, hidroxilo, amino o grupos alquilo C_{1-4} ,
- r) carbamoilo o sulfamoilo donde el átomo N está opcionalmente sustituido por 1-2 grupos alquilo C_{1-6} o por una cadena alquilena C_{4-6} ,
- s) ciano,
- t) isonitrilo,
- u) nitro,
- v) azido,
- w) iminometilo opcionalmente sustituido en el nitrógeno o carbono con alquilo C_{1-10} ,
- x) oxo o
- y) tiono;

donde dicha cadena alquílica, si tiene más de dos carbonos en longitud, puede estar opcionalmente interrumpida por 1-2 grupos oxa, tia o aza ($-\text{NR}-$ donde R es hidrógeno o alquilo C_{1-3}).

R^{10} es hidrógeno o

R^1 y R^{10} conjuntamente forman un alquileo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por un grupo oxo;

R^1 y R^4 conjuntamente forman un alquileo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por un grupo oxo;

ES 2 281 180 T3

R¹ y R³ son hidrógeno,
alquilo C₁₋₁₀,

5 arilo;

R² y R³ conjuntamente forman
oxo o

10 tiono;

R⁴ y R⁵ son independientemente
hidrógeno o

15 alquilcarbonilo;

R⁴ y R⁵ son conjuntamente forman
carbonilo;

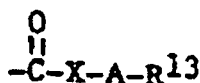
20 R⁶ y R⁷ son ambos hidrógeno o uno de entre R⁶ y R⁷ es hidrógeno y el otro es hidroxilo, un derivado aciloxi del grupo que consiste en formiloxi,

25 alquilcarboniloxi C₁₋₁₀, arilcarboniloxi y aralquilcarboniloxi o

-NHR¹² donde R¹² es hidrógeno, arilsulfonilo o heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido por 1-3
halógeno o grupos alquilo C₁₋₃,

30 alquilsulfonilo o

35



40 donde

X es un enlace conector, O o NH,

A es un enlace conector o alquilenilo C₁₋₃

45

R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo C₃₋₇, pudiendo estar sustituido cualquiera de los grupos R¹³ distinto de hidrógeno por uno o más halógenos, hidroxilo, alcoxi C₁₋₃, ciano, isonitrilo, nitro, amino, mono- o di(C₁₋₃)alquilamino, mercapto, alquiltio C₁₋₃, alquilsulfinilo C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃, ariltio, arilsulfinilo, sulfamoilo, arilsulfonilo, carboxi, carbamoilo, alquilcarbonilo C₁₋₃ o alcoxicarbonilo C₁₋₃;

50

R⁶ y R⁷ forman conjuntamente oxo, hidroxiiimino, alcoxiimino, aralcoxiimino o aminoimino;

R⁸ es metilo, aralcoxicarbonilo y arilsulfonilo;

55

R⁹ es hidrógeno, formilo, alquilcarbonilo C₁₋₁₀, alcoxicarbonilo C₁₋₁₀ y arilalcoxicarbonilo;

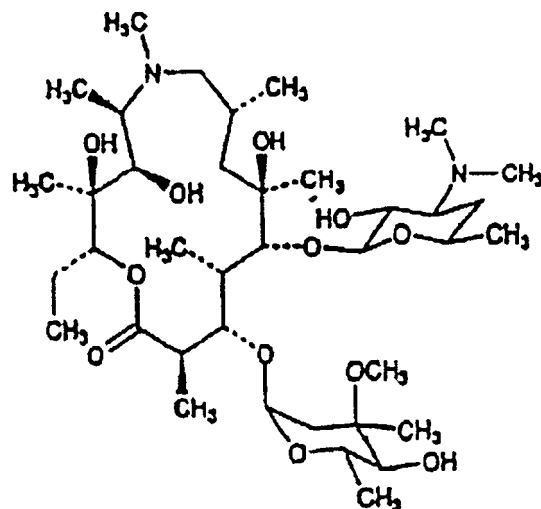
m y n son independientemente un número entero de cero o uno; y dicho complejo metal se selecciona del grupo que consiste en cobre, zinc, cobalto, níquel y cadmio.

60

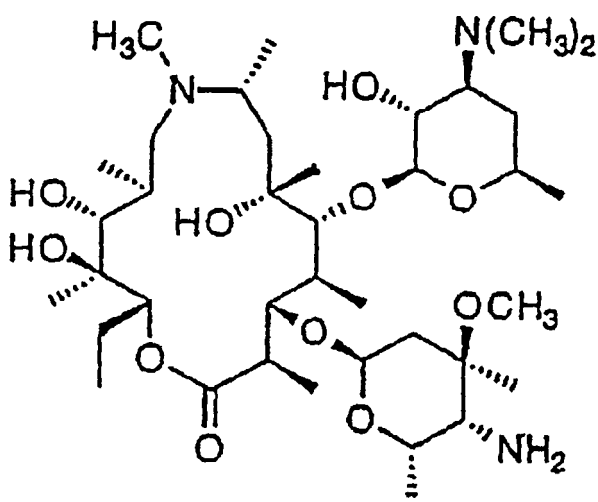
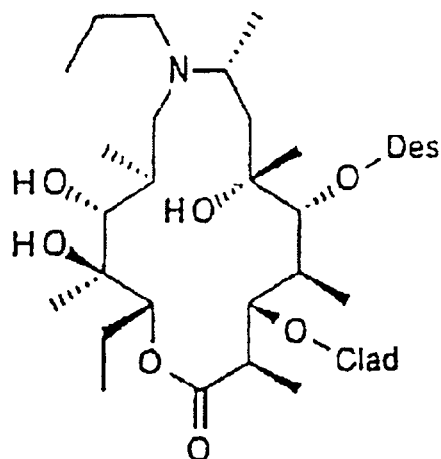
Estos compuestos están descritos en EP 568 699. Los azalidos como clase de compuestos es bien conocida en el estado de la técnica y otros derivados están descritos, por ejemplo, en las patentes americanas US 5869629; US 5629296; US 5434140; US 5332807; US 5250518; US 5215890; y US 5210235.

65

Especialmente preferida es la azitromicina. La estructura de la azitromicina es



Los compuestos referenciados en la presente invención por fórmula I y fórmula II tienen las siguientes estructuras:



donde Des es desosomina y Clad es cladinosa (fórmula I) y (fórmula II). Los compuestos de fórmula II también son conocidos por 8a-azalidos. Estos compuestos están descritos en la EP 508 699. También quedan contemplados las correspondientes sales de adición básicas y ácidas y los derivados de éster de los compuestos de azalido. Estas sales están formadas a partir de las correspondientes bases o ácidos orgánicos o inorgánicos. Estos derivados incluyen de costumbre sales de clorhidruro y fosfato así como ésteres del acetato, propionato y butirato. Estos derivados pueden

tener diferentes nombres. Por ejemplo, la sal de fosfato de oleandomicina es la matromicina y el derivado de triacetilo es la troleandomicina. La roquitamicina es la leucomicina V 4 B-butanoato, 3 B-propionato. Cuando se utilizan estas formas para preparar las composiciones inventivas puede tenerse que añadir más o menos ácido de manera que la cantidad final de ácido en solución sea aproximadamente equimolar al número de átomos de nitrógeno presente en la molécula.

El término “ácido” contempla todos los ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente o veterinariamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen ácidos minerales tales como los ácidos hidroalcohólicos como, por ejemplo, los ácidos hidrobromicos y clorhídricos, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos y ácidos nítricos. Los ácidos orgánicos incluyen ácidos grasos, ácidos tricarbónicos, ácidos dicarbónicos y ácidos carboxílicos aromáticos, alicíclicos y alifáticos farmacéuticamente o veterinariamente aceptables. Los ácidos preferibles son ácidos carboxílicos alifáticos C_{1-20} de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados, que están opcionalmente sustituidos por halógeno o grupos hidroxilo o ácidos carboxílicos aromáticos C_6-C_{12} . Ejemplos de estos ácidos son el ácido carbónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, ácidos α -hidroxí, tales como el ácido glicólico y el ácido láctico, el ácido cloroacético, el ácido benzoico, el ácido metano sulfónico y el ácido salicílico. Ejemplos de ácidos dicarbónicos incluyen el ácido oxálico, el ácido málico, el ácido succínico, el ácido tartárico y el ácido maleico. Un ejemplo de ácido tricarbónico es el ácido cítrico. Los ácidos grasos incluyen ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos, saturados o insaturados, farmacéuticamente o veterinariamente aceptables que tienen de 4 a 24 átomos de carbono. Algunos ejemplos incluyen el ácido butírico, el ácido isobutírico, el ácido sec-butírico, el ácido láurico, el ácido palmítico, el ácido esteárico, el ácido oleico, el ácido linoleico, el ácido linolénico y el ácido fenilesteárico. Otros ácidos incluyen el ácido glucónico, el ácido glicoheptónico y el ácido lactobiónico.

Una variedad de disolventes orgánicos o mezclas de disolventes pueden utilizarse como vehículos para las composiciones de la invención. Los disolventes contemplados son aquellos disolventes orgánicos miscibles en agua en los cuales los macrolidos sean solubles y los cuales sean en general aceptables en el campo farmacéutico y en el veterinario para los expertos en estos campos. Tales compuestos incluyen alcoholes, dioles, trioles, ésteres, amidas y éteres. Ejemplos de disolventes adecuados que pueden utilizarse pueden incluir: metanol, etanol, propanol, butanol, glicerol, propilenglicol; poliglicoles tales como polietilenglicol 200, polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400; pirrolidonas tales como N-metilpirrolidona y 2-pirrolidona; glicol éteres tales como propilenglicol monometil éter, dipropilenglicol monometil éter y dietilenglicol etil éter. Otros disolventes incluyen di(etilenglicol)etil éter (transcutol), di(etilenglicol) etil éter acetato, dimetil isosorbido (Arlasolve DMI), di(propilenglicol)metil éter (Dowanol DPM), di(propilenglicol) metil éter acetato, formal glicerol, glicofurol, isopropilenglicol (Solketal), isopropil miristato, N,N-dimetilacetamida, PEG 300, propilenglicol y triacetina. También pueden utilizarse ésteres. Los disolventes polares apróticos tales como el DMSO también puede utilizarse.

En la composición de la presente invención pueden añadirse antioxidantes. Los antioxidantes preferidos son aquellos que contienen sodio. Los antioxidantes especialmente preferidos incluyen bisulfato sódico, monotioglicerol y formaldehídosulfoxilato de sodio. Las composiciones de la presente invención pueden prepararse fácilmente añadiendo una cantidad de ácido que sea equimolar al número de grupos de nitrógeno presentes en el azalido. Por ejemplo, si hay tres grupos de nitrógeno, se utilizarán un total de aproximadamente 2,7 a 3,3 moles de ácido. Cuando hayan dos grupos de nitrógeno presentes, se añadirán un total de aproximadamente 1,8 a 2,2 moles de ácido. Por ejemplo, cuando se prepare una composición donde el 8a-azalido esté presente primero se añadirá al disolvente o disolventes orgánicos seleccionados un ácido tal como el ácido acético o ácido succínico en una cantidad aproximadamente equimolar al número de nitrógenos disponibles en el azalido. Entonces, el 8a-azalido se añadirá y la mezcla se agitará hasta obtener la completa disolución. También se podrán añadir todos los componentes secos al recipiente y, a continuación, se añadirá el disolvente o mezcla de disolventes mediante agitación. Otros azalidos se prepararán de forma similar.

Así, la invención se refiere a una composición antibiótica de azalido estable y miscible en agua que comprende: a) un azalido o un derivado del mismo a una concentración de entre el 10% y el 40% en peso, basado en el volumen de la composición; b) un ácido presente en una cantidad equimolar al número de grupos de nitrógeno disponibles presentes en el azalido y que forman un compuesto de acetato soluble en agua del azalido a formular; y c) un vehículo no acuoso miscible en agua compuesto de un disolvente orgánico adecuado o mezcla de disolventes.

Ventajosamente, el azalido está en forma de una base. Especialmente preferido es el 8a-azalido y cuando está presente en su forma base.

La composición se proporciona ventajosamente en forma de una composición inyectable estéril.

El azalido preferiblemente está presente en una concentración comprendida entre 7,5% y 30%, más preferiblemente entre 7,5% y 25% y todavía más preferiblemente entre 10% y 20% en peso basado en el volumen de la composición.

Ventajosamente, el vehículo está compuesto de propilenglicol monometil éter o dipropilenglicol monometil éter o dietilenglicol etil éter o mezclas de los mismos. Ventajosamente, el vehículo está compuesto de N-metil pirrolidona o glicerol formal o benzoil benzoato en una concentración comprendida entre el 30% y el 50% en volumen y el resto es propilenglicol. El vehículo también puede estar compuesto de N-metil pirrolidona o glicerol formal en una concentración comprendida entre el 30% y el 50% en volumen y el resto es polietilenglicol 200 o polietilenglicol 300 o polietilenglicol 400.

ES 2 281 180 T3

La invención especialmente se refiere a una composición estable de 8a-azalido miscible en agua que comprende:
a) 8a-azalido a una concentración comprendida entre 10% y 20% en peso, basado en el volumen de la composición;
b) ácido succínico presente en una concentración comprendida entre 1,1 y 1,5% y formando un compuesto succinato soluble en agua de azalido; y c) un vehículo no acuoso miscible en agua compuesto de un disolvente orgánico adecuado o una mezcla de disolventes.

La invención además se refiere a un procedimiento de preparación de una composición antibiótica de azalido estable y miscible en agua de elevada eficacia que comprende las etapas de: a) preparación de un vehículo no acuoso de un disolvente o disolventes orgánicos miscibles en agua; b) adición del ácido al azalido, de manera que la concentración total de ácido sea aproximadamente equimolar al número de grupos de nitrógeno libre presentes en el azalido con respecto a la concentración deseada del azalido; y c) combinación de la solución ácida con el azalido con el fin de obtener una concentración final comprendida entre el 7,5% y el 40% en peso del azalido. Alternativamente, la composición de la invención puede prepararse a partir de un procedimiento que comprende las etapas de: a) adición del ácido al azalido en una cantidad tal que la concentración total de ácido sea aproximadamente equimolar al número de grupos de nitrógeno libres presentes en el azalido con respecto a la concentración deseada del azalido; b) preparación de un vehículo no acuoso de un disolvente o disolventes orgánicos miscibles en agua; y c) combinación de la solución ácida con la mezcla del ácido y el azalido con el fin de obtener una concentración final comprendida entre 7,5% y 40% en peso del azalido.

A partir de los siguientes ejemplos podrá entenderse mejor la presente invención y sus muchas ventajas mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

(Comparativo)

Un litro de una solución al 20% de eritromicina se preparó según el siguiente procedimiento:

Eritromicina (basado en una eficacia de 910 microgramos por miligramo)

$$\frac{200 \text{ g}}{0,910} = 219,8 \text{ g}$$

Ácido acético glacial 16,4 g

N-metil pirrolidona 400,0 ml

Propilenglicol qs 1000,0 ml

El ácido acético glacial se añadió a la mezcla de N-metil pirrolidona y 300 ml de propilenglicol y se mezcló. La eritromicina se añadió lentamente con agitación. Cuando la eritromicina se disolvió completamente, la solución se llevó a volumen con propilenglicol.

Ejemplo 2

Estudio de estabilidad a corto plazo

La siguiente formulación de 8a-azalido se preparó colocando los ingredientes secos en un recipiente adecuado y añadiendo los líquidos mediante agitación. Se continuó la agitación hasta obtener una solución transparente. La composición de la formulación fue la siguiente:

8a-azalido 12,5% p/v

ácido succínico 1,3% p/v

bisulfito sódico 0,5% p/v

mezcla 40/60% v/v de glicerol q.s.AD 100% p/v
formal/propilenglicol

La estabilidad a corto plazo de la formulación se ensayó a continuación mediante el almacenaje de la formulación a 50°C durante ocho semanas. No se observaron cambios significativos en la formulación que permaneció transparente.

REIVINDICACIONES

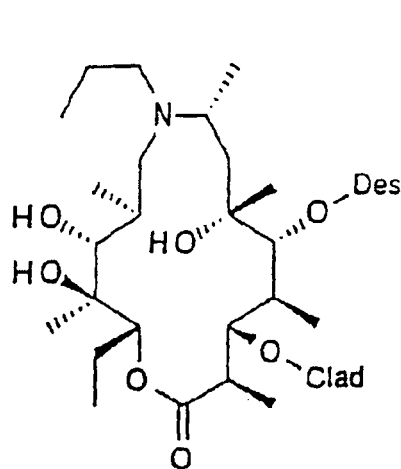
1. Composición antibiótica de azalido estable y miscible en agua que comprende:

a) un antibiótico macrolido de azalido o un derivado del mismo a una concentración comprendida entre el 7,5% y el 40% en peso, basado en el volumen de la composición;

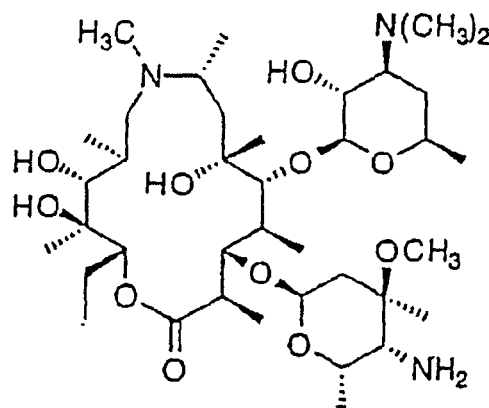
b) un ácido presente en una cantidad equimolar al número de grupos de nitrógeno disponibles presentes en el azalido y que forman una sal soluble en agua del azalido; y

c) un vehículo no acuoso miscible en agua compuesto de un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos farmacéuticamente o veterinariamente aceptables.

2. Composición según la reivindicación 1, donde el azalido es azitromicina o un compuesto de fórmula I o fórmula II:



(fórmula I)



(fórmula II)

donde Des es desosomina y Clad es cladinosa.

3. Composición según la reivindicación 2, donde el antibiótico de macrolido es 8a-azalido.

4. Composición según la reivindicación 2, donde el antibiótico macrolido es un compuesto de fórmula I o azitromicina.

5. Composición según la reivindicación 1, donde el azalido está en forma de una base.

6. Composición según la reivindicación 1, donde la composición se proporciona en forma de una composición inyectable estéril.

7. Composición según la reivindicación 1, donde el antibiótico macrolido está presente en una concentración comprendida entre 7,5% y 20% en peso basado en el volumen de la composición.

8. Composición según la reivindicación 1, donde el vehículo está compuesto de propilenglicol monometil éter o dipropilenglicol monometil éter o dietilenglicol etil éter o mezclas de los mismos.

9. Composición según la reivindicación 1, donde el vehículo está compuesto de N-metil pirrolidona o glicerol formal en una concentración comprendida entre el 30% y el 50% en volumen y el resto es propilenglicol.

10. Composición según la reivindicación 1, donde el vehículo está compuesto de N-metil pirrolidona o glicerol formal en una concentración comprendida entre el 30% y el 50% en volumen y el resto es polietilenglicol 200 o polietilenglicol 300 o polietilenglicol 400.

11. Composición según la reivindicación 1, donde el ácido se selecciona entre el grupo que comprende ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido butírico, ácido iso-butírico, ácido sec-butírico y ácido valérico.

12. Composición según la reivindicación 1, donde el ácido es ácido succínico.

ES 2 281 180 T3

13. Composición según la reivindicación 1, que además comprende un antioxidante.

14. Composición según la reivindicación 13, donde el antioxidante es bisulfito sódico, monotioglicerol y formaldehídosulfoxilato de sodio.

15. Composición antibiótica de azalido estable y miscible en agua que comprende:

a) un compuesto de fórmula I o fórmula II tal y como se han definido en la reivindicación 2 o azitromicina a una concentración comprendida entre el 7,5% y el 40% en peso, basado en el volumen de la composición;

b) ácido acético o succínico presente en una cantidad por lo menos equimolar al número de grupos de nitrógeno libre presentes en el azalido y que forman un compuesto de acetato o succínico soluble en agua de azalido; y

c) un vehículo no acuoso miscible en agua compuesto de un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos adecuados.

16. Composición según la reivindicación 15, donde el antibiótico está a una concentración del 10% al 20%.

17. Composición según la reivindicación 15, donde el macrolido es 8a-azalido, el ácido es ácido succínico, el vehículo no acuoso miscible en agua es glicerol formal en propilenglicol, que comprende además bisulfito sódico.

18. Procedimiento de preparación de una composición antibiótica de azalido estable y miscible en agua que comprende las etapas de:

a) preparación de un vehículo no acuoso de un disolvente o disolventes orgánicos miscibles en agua;

b) mezcla del ácido con el azalido a una concentración tal que la cantidad total de ácido sea aproximadamente equimolar al número de grupos de nitrógeno libre presentes en el azalido con respecto a la concentración deseada del azalido; y

c) combinación de la solución ácida con la mezcla con el fin de obtener una concentración final comprendida entre el 7,5% y el 40% en peso del macrolido.

19. Procedimiento según la reivindicación 18, donde el antibiótico de azalido es un compuesto de fórmula I o fórmula II tal y como se han definido en la reivindicación 2 o azitromicina y el ácido es ácido acético o succínico.