

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 385**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/65 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04749834 .0**

96 Fecha de presentación: **07.04.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1615622**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.01.2006**

54 Título: **Formulaciones de doxiciclinas en dosis única diaria**

30 Prioridad:
07.04.2003 US 460963 P
26.02.2004 US 547964 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.11.2012

73 Titular/es:
SUPERNUS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1550 EAST GUDE DRIVE
ROCKVILLE, MD 20850, US

72 Inventor/es:
CHANG, RONG-KUN;
RAOUFINIA, ARASH y
SHAH, NIRAJ

74 Agente/Representante:
GARCÍA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro

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).

ES 2 391 385 T3

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de doxiciclinas en dosis única diaria.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones de doxiciclina de dosis única diaria que pueden usarse para el tratamiento de enfermedades agudas o crónicas, por ejemplo aquellas con componentes inflamatorios. Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica de doxiciclina para el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que enzimas destructoras de colágeno o moléculas implicadas en fenómenos tales como inflamación son factores contribuyentes, y que es una formulación de dosis única diaria. Las composiciones son especialmente útiles para tratar enfermedades comunes tales como enfermedad periodontal, rosácea, xeroftalmia, acné y artritis reumatoide.

Antecedentes de la invención

Convencionalmente, la doxiciclina y tetraciclinas relacionadas se usan como antibióticos de amplio espectro para tratar diversas infecciones bacterianas. Las tetraciclinas interfieren en la síntesis de proteínas de bacterias Gram positivas y Gram negativas impidiendo la unión de aminoacil-ARNt al ribosoma. Su acción es bacteriostática (impidiendo el crecimiento de bacterias) en lugar de destructora (bactericida). Las dosis usadas habitualmente para que la doxiciclina alcance el efecto antibiótico son de 100 mg y 50 mg.

La doxiciclina, así como otras tetraciclinas, también tiene otros usos terapéuticos además de sus propiedades antibióticas. Por ejemplo, se sabe que la doxiciclina inhibe la actividad de enzimas destructoras de colágeno tales como collagenasa, gelatinasa y elastasa. Su actividad de inhibición de collagenasa se ha usado para tratar la enfermedad periodontal. Como otro ejemplo, la doxiciclina puede inhibir la lipasa producida por la bacteria *P. acnes* y, de este modo, reduce la disponibilidad de ácidos grasos libres que están implicados en la inflamación. La doxiciclina también puede reducir la inflamación reduciendo los niveles de citoquina de modo que se preserve la integridad de la pared folicular. Por lo tanto, la doxiciclina también tiene potencial en el tratamiento de enfermedades cutáneas, tales como acné.

Los investigadores han descubierto que las dosis sub-antimicrobianas de tetraciclinas son útiles en el tratamiento de diversas dolencias, aunque los mecanismos responsables de los efectos no están totalmente claros. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6.455.583 describe el tratamiento de la enfermedad de la glándula de meibomio mediante administración oral de cantidades no antimicrobianas de una tetraciclina al paciente. La Patente de Estados Unidos N° 6.100.248 enseña un método de inhibición del crecimiento del cáncer administrando tetraciclinas que han sido modificadas químicamente para atenuar o eliminar su actividad antibacteriana. Métodos para reducir enzimas collagenolíticas mediante administración de cantidades de una tetraciclina que son generalmente más bajas que las cantidades normales usadas para terapia antimicrobiana se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.666.897.

En el mercado, existen dos productos implantables para uso específico de sitio en el tratamiento de enfermedad periodontal. El PerioChip® es un pequeño chip de color naranja-marrón, que se inserta en los bolsillos periodontales. Cada PerioChip® contiene 2,5 mg de gluconato de clorhexidina en una matriz reabsorbible biodegradable. Se recomienda que el tratamiento con PerioChip® se administre una vez cada tres meses en bolsillos que permanecen a 5 mm o más profundos. Un segundo producto, Atridox®, es un gel reabsorbible inyectable, que proporciona la liberación controlada subgingival de 42,5 mg de doxiciclina durante aproximadamente una semana. Adicionalmente, actualmente está disponible un nuevo medicamento oral llamado Periostat®, que suministra 20 mg de doxiciclina de forma sistémica como un inhibidor de collagenasa usado en pacientes con enfermedad periodontal en adultos. La mayoría de la gente preferiría tomar una pastilla al implante. Sin embargo, Periostat® requiere dosificaciones de dos dosis diarias y aumenta las preocupaciones sobre el cumplimiento del paciente. Por lo tanto, sería muy beneficioso desarrollar una formulación de dosis única diaria para doxiciclina.

Aunque la doxiciclina es generalmente eficaz para tratar la infección, el uso de doxiciclina puede conducir a efectos secundarios no deseables. Por ejemplo, la administración a largo plazo del antibiótico doxiciclina puede reducir o eliminar flora biótica saludable, tal como flora intestinal, y puede conducir a la producción de organismos con resistencia al antibiótico o la proliferación de levaduras y hongos. Debido a los indeseables efectos secundarios de sus propiedades antibióticas, existe una necesidad de una dosis única y una formulación mejorada para administrar doxiciclina de modo que el efecto anti-enzimas destructoras de colágeno u otro efecto beneficioso semejante de tetraciclinas, especialmente doxiciclina, se consiga, pero los efectos antibacterianos se eviten.

El documento EP 0210814A2 se refiere a formulaciones de liberación controlada de compuestos de tetraciclina. El documento EP 0 558 913A1 se refiere a sistemas de administración pulsátil una vez al día de forminociclina. El documento J. Periodont. Res. 1990; 25: 321-330, Golub LM et al., se refiere a *Low-dose doxycycline therapy: Effect on gingival and crevicular fluid collagenase activity in humans* [Terapia con dosis baja de doxiciclina: Efecto sobre la actividad collagenasa del fluido gingival y crevicular en seres humanos].

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de doxiciclina de acuerdo con la reivindicación 1 diseñada para proporcionar un perfil de liberación prolongada *in vivo* de niveles de ingrediente activo que en situación de equilibrio son lo suficientemente altos para ser eficaces para tener un efecto beneficioso en el tratamiento de una enfermedad o afección, pero no tan altos como para ejercer un efecto antibacteriano. Dichas composiciones farmacéuticas se formulan en formas de dosificación que pueden tomarse una vez al día.

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica de doxiciclina de acuerdo con la reivindicación 1 que puede administrarse una vez al día pero alcanza los niveles en sangre en situación de equilibrio requeridos para el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones causadas por la sobreproducción de colagenasa, tales como enfermedad periodontal, u otros productos bioquímicos asociados con ciertas enfermedades que podrían regularse con doxiciclina, tales como afecciones que implican inflamación, sin los efectos secundarios no deseables de actividad antibiótica a largo plazo.

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica de dosis única diaria que contiene doxiciclina que proporcionará niveles en sangre en situación de equilibrio de doxiciclina de un mínimo de aproximadamente 0,1 µg/ml y un máximo de aproximadamente 1,0 µg/ml de acuerdo con la reivindicación 1.

La invención se refiere a una composición farmacéutica de doxiciclina que contiene un componente de liberación inmediata (IR) del fármaco y un componente de liberación retardada (DR) del fármaco, que se combinan en una dosificación unitaria para dosificación única una vez al día. Los componentes pueden estar presentes en diversas proporciones, aunque se prefieren proporciones de aproximadamente 70:30 a aproximadamente 80:20, y las más preferidas son 75:25, IR:DR, con la dosificación total de doxiciclina siendo inferior a aproximadamente 50 mg y preferentemente aproximadamente 40 mg. La proporción se refiere al desglose de la dosis entre IR y DR, por ejemplo, 80:20 significa el 80% de 40 mg es de la parte de IR y el 20% de 40 mg es de la parte de DR.

Otro objeto más de la invención es proporcionar una composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar enfermedades o afecciones en las que se produce colagenasa en cantidades excesivas causando la destrucción patológica de tejidos, tales como enfermedad periodontal, artritis reumatoide, hiperparatiroidismo, diabetes y acné, administrando la dosificación única diaria de doxiciclina. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° No. 4.666.897 de Golub.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método para el tratamiento sistémico de rosácea, una afección dermatológica de seres humanos, administrando la dosificación única diaria de doxiciclina de acuerdo con la presente invención.

Otro objeto de la invención es proporcionar procesos para preparar las composiciones de dosis única diaria de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra perfiles de disolución de microesferas de liberación controlada de monohidrato de doxiciclina usadas con la presente invención, que se determinaron utilizando un algoritmo informático que se basa en un modelo de absorción y tránsito compartimental para deconvolucionar perfiles de liberación *in vivo* a partir de datos de plasma humano *in vivo*. El modelo *in silico* se validó y ensayó en primer lugar usando datos de plasma humano a partir de formas de dosificación de liberación inmediata.

La figura 2 muestra perfiles de disolución *in silico* para microesferas de liberación retardada de monohidrato de doxiciclina.

La figura 3 muestra perfiles de disolución *in silico* para las cápsulas compuestas con el 75% de microesferas de liberación inmediata y el 25% de microesferas de liberación retardada.

La figura 4 muestra perfiles predichos de niveles en sangre frente al tiempo en situación de equilibrio para diversos tratamientos (es decir, 40 mg de formulación IR una vez al día, 40 mg de combinaciones IR y DR una vez al día a proporciones de 70:30 y 80:20, y tratamiento con 20 mg de doxiciclina dos veces al día).

La figura 5 representa los perfiles farmacocinéticos de formulación IR:DR 75:25 (40 mg) el día 1 y el día 7 (situación de equilibrio) en seres humanos.

La figura 6 compara las curvas farmacocinéticas de la formulación IR:DR 75:25 (40 mg) con la forma de dosificación dos veces al día de 20 mg de Periostat®.

Descripción detallada de la invención

La siguiente descripción se refiere principalmente a doxiciclina.

La presente invención puede llevarse a cabo proporcionando una composición administrada por vía oral de doxiciclina que está diseñada para proporcionar ciertos niveles en sangre en situación de equilibrio del fármaco, aunque en una formulación que requiere que el mamífero, preferentemente humano, tome solamente una dosificación al día. Las composiciones de la presente invención pretenden ser útiles en lugar de múltiples dosificaciones diarias, tales como una dosificación dos veces al día, de composiciones que consiguen los mismos efectos. El nivel en sangre preferido de doxiciclina está entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1,0 µg/ml en situación de equilibrio. Preferentemente, los niveles en sangre permanecen dentro del nivel en sangre preferido, con la dosificación diaria, durante todo el ciclo de tratamiento. Más preferentemente, los niveles en sangre están entre aproximadamente 0,3 µg/ml y aproximadamente 0,8 µg/ml.

Los anteriores niveles en suero sanguíneo permiten la deseada actividad anti-colagenasa y anti-inflamatoria de la doxiciclina, sin que esté acompañada por actividad antibiótica no deseable. Se descubrió, sorprendentemente, que estos niveles pueden conseguirse con una única dosis diaria de una formulación de liberación inmediata que contiene menos de 50 mg pero más de 25 mg, preferentemente aproximadamente 40 mg de base de doxiciclina.

“Aproximadamente” significa dentro de los límites farmacéuticamente aceptables que se encuentran en la farmacopea estadounidense *United States Pharmacopia* (USP-NF 21), 2003 Annual Edition, o disponibles en www.usp.org, para la cantidad de ingredientes farmacéuticos activos. Con respecto a niveles en sangre, “aproximadamente” significa dentro de las directrices aceptables de la FDA.

Por formulación de “liberación inmediata” se entiende una forma de dosificación que está diseñada para liberar sustancialmente todo el ingrediente activo en administración sin efecto de liberación potenciada, retardada o prolongada. Dicha composición de doxiciclina pueden estar en forma de una suspensión o solución líquida, o como un sólido tal como un comprimido, microgránulo (usado de forma intercambiable con microesfera o microesferita en este documento), partícula, cápsula o gel. En la presente invención se prefieren comprimidos, o microesferas en una cápsula.

Como ingredientes farmacéuticamente activos, puede usarse cualquier forma del compuesto de doxiciclina, siempre que cumpla los niveles en suero sanguíneo requeridos de la presente invención. La doxiciclina, por ejemplo, se usa habitualmente en formulaciones farmacéuticas en dos formas químicas: la forma de monohidrato y la forma de hclato. El monohidrato es la molécula base hidratada con una molécula de agua y se usa en la formulación de cápsulas y, en algunos mercados, suspensiones orales de polvo (a reconstituir con agua). El hclato es una sal de ácido clorhídrico solvatada con agua y etanol y se usa típicamente en la formulación de cápsulas o comprimidos. La cantidad de doxiciclina en las composiciones de la presente invención se refiere a la base de doxiciclina. Además, en las composiciones de la presente invención puede haber más de un ingrediente activo. Es decir, la doxiciclina puede combinarse con otra sustancia terapéutica o nutricional en las forma de dosificación.

Formas de dosificación de liberación inmediata

Existen muchas maneras conocidas en la técnica de formular dichas formas de dosificación de liberación inmediata. Por ejemplo, puede prepararse un comprimido de liberación inmediata mezclando doxiciclina con un agente espesante tal como celulosa microcristalina, por ejemplo, AVICEL® (FMC Corp.) o EMCOCEL® (Mendell Inc.); fosfato dicálcico, por ejemplo, EMCOMPRESS® (Mendell Inc.); sulfato cálcico, por ejemplo, COMPACTROL® (Mendell Inc.); y almidones, por ejemplo, STARCH 1500. Adicionalmente, puede añadirse un agente disgregante, tal como celulosa microcristalina, almidones, crospovidona, por ejemplo, POLYPLASDONE XL® (International Specialty Products); almidón glicolato sódico, por ejemplo, EXPLOTAB® (Mendell Inc.); y croscarmelosa sódica, por ejemplo, AC-DI-SOL® (FMC Corp.). Los antiadherentes y glidantes empleados en este documento pueden incluir talco, almidón de maíz, dióxido de silicio, lauril sulfato sódico, dióxido de sílice coloidal, y estearatos metálicos.

Pueden emplearse lubricantes, tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de sodio, ácido esteárico, estearil fumarato sódico, sterox, talco, ceras y similares. Pueden emplearse agentes aglutinantes, tales como polivinilpirrolidona, almidón, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y similares.

Por el presente también se describe un comprimido preparado usando métodos conocidos en la técnica, incluyendo un método de granulación en húmedo y un método de compresión directa. Los comprimidos orales se preparan usando cualquier proceso adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, el documento Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, A. Gennaro, Ed., Mack Pub. Co. (Easton, PA 1990), Capítulos 88-91. Típicamente, el ingrediente activo, doxiciclina, se mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, los aglutinantes, lubricantes, etc., enumerados anteriormente) y se comprime en comprimidos. Preferentemente, la forma de dosificación se prepara mediante una técnica de granulación en húmedo o un método de compresión directa para formar granulados uniformes. Como alternativa, el ingrediente o los ingredientes activos pueden mezclarse con el granulado después de que se haya preparado el granulado. La masa granulada húmeda se seca y se clasifica por tamaño usando un dispositivo de cribado adecuado para proporcionar un polvo, que a continuación puede cargarse en cápsulas o comprimirse en comprimidos matriciales o comprimidos oblongos, según se desee.

Los comprimidos se preparan usando el método de compresión directa. El método de compresión directa ofrece una serie de ventajas potenciales respecto a un método de granulación en húmedo, particularmente con respecto a la relativa facilidad de fabricación. En el método de compresión directa, al menos un agente farmacéuticamente activo y los excipientes u otros ingredientes se tamizan a través de un tamiz de acero inoxidable, tal como un tamiz de acero inoxidable de malla 40. Los materiales tamizados se cargan a continuación en un mezclador adecuado y se mezclan durante 10 minutos con una barra intensificadora durante tres minutos. La mezcla se comprime a continuación en comprimidos en una prensa rotatoria usando las herramientas apropiadas.

Tal como se ha mencionado anteriormente, otra forma de dosificación para la composición de liberación inmediata es una cápsula que contiene microesferas o microgránulos de liberación inmediata. Los métodos para fabricar dichos microgránulos se describen en la sección a continuación (es decir, los microgránulos IR). Los microgránulos se cargan en cápsulas, por ejemplo cápsulas de gelatina, mediante técnicas convencionales.

Formas de dosificación IR/DR en combinación

La presente invención se refiere a una composición que tiene una dosis de doxiciclina de liberación sustancialmente inmediata, seguida por al menos una dosis adicional en un momento predeterminado, en una dosificación unitaria que comprende la primera dosis de liberación inmediata de la composición en forma de una microesfera y la segunda parte de liberación retardada en forma de una microesfera recubierta. La proporción entre la parte o componente de liberación inmediata y la parte o componente de liberación retardada, puede usarse para ajustar el perfil de liberación de fármaco *in vitro* y el perfil de concentración en sangre *in vivo*. Proporcionando dicho perfil de liberación del fármaco, las composiciones eliminan la necesidad de una segunda dosis para el día. Adicionalmente, la dosis total de doxiciclina es menor de 50 mg para evitar los efectos secundarios no deseables de sus propiedades antibióticas, pero mayor de 25 mg para conseguir el efecto anti-colagenasa y/o anti-inflamatorio.

También se describen varias variaciones de la forma de dosificación que pueden usarse para conseguir un producto con estos atributos. Por ejemplo, una mezcla de polvo de liberación inmediata puede encapsularse con un comprimido de liberación retardada o microgránulos de liberación retardada. Un ejemplo adicional es un comprimido de liberación inmediata y un comprimido de liberación retardada que se preparan por separado y se encapsulan en una cubierta de cápsula de tamaño apropiado. O, por ejemplo, puede usarse un comprimido de liberación retardada como núcleo y la parte de liberación inmediata puede comprimirse como una capa externa usando un recubridor por presión o recubrirse usando una técnica de recubrimiento con fármacos, técnicas las cuales pueden encontrarse en Gansel y Dusel, Capítulo 5, "Compression-coated and layer tablets", en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Segunda Edición, Volumen 1, Editado por H.A. Lieberman, L.Lachman, y J.B. Schwartz, Marcel Dekker, Inc. Nueva York y Basilea (1990).

Cápsulas multiparticuladas

Como realización preferida, la composición IR/DR de doxiciclina está en forma de una cápsula que contiene microesferas que tienen dos tipos diferentes de unidades en una única forma múltiple-forma de dosificación unitaria.

La primera unidad es una forma de dosificación de liberación inmediata en forma de microgránulo. La forma de dosificación puede tener un agente tensioactivo tal como lauril sulfato sódico, monoglicerato sódico, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilensorbitán, monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monobutirato de glicerilo, uno cualquiera de la gama de Pluronic de polímeros tensioactivos, o cualquier otro material adecuado con propiedades tensioactivas o cualquier combinación de los anteriores. Preferentemente, el agente tensioactivo sería una combinación de monoglicerato sódico y lauril sulfato sódico. La concentración de estos materiales en este componente puede variar entre aproximadamente el 0,05 y aproximadamente el 10,0% (p/p).

Otros materiales excipientes que pueden emplearse en la fabricación de microgránulos que contienen fármaco son cualquiera de los usados habitualmente en farmacéutica y debe seleccionarse en base a la compatibilidad con el fármaco activo y las propiedades fisicoquímicas de las microgránulos. Estos incluyen, por ejemplo: aglutinantes tales como derivados de celulosa tales como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo y similares; agentes de disgregación tales como almidón de maíz, almidón pregelatinizado, carboximetilcelulosa reticulada (AC-DI-SOL®), almidón glicolato sódico (EXPLOTAB®), polivinilpirrolidona reticulada (PLASDONE® XL), y cualesquiera agentes de disgregación usados en las preparaciones de comprimidos, que se emplean generalmente en dosificaciones de liberación inmediata tales como la de la presente invención; agentes de carga tales como lactosa, carbonato cálcico, fosfato cálcico, sulfato cálcico, celulosa microcristalina, dextrano, almidones, sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro sódico, polietilenglicol y similares; tensioactivos tales como lauril sulfato sódico, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilensorbitán, sales biliares, monoestearato de glicerilo, la gama PLURONIC® (BASF), y similares; solubilizantes tales como ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido glutárico bicarbonato sódico y carbonato sódico y similares; y estabilizantes tales como cualesquiera agentes antioxidación, tampones, ácidos y similares, también pueden utilizarse.

El microgránulo puede fabricarse, por ejemplo, mediante granulación sencilla, seguida por tamizado; extrusión y esferonización; rotogranulación; o cualquier proceso de aglomerado que da como resultado un microgránulo de tamaño y robustez razonables. Para la extrusión y la esferonización, el fármaco y otros aditivos se granulan mediante adición de una solución aglutinante. La masa húmeda se pasa a través de una extrusora equipada con un tamiz de cierto tamaño de malla, y los extrudatos se esferonizan en un esferonizador. Los microgránulos resultantes se secan y se tamizan para aplicaciones adicionales. También puede usarse granulación de alta cizalla, en la que el fármaco y otros aditivos se mezclan en seco y a continuación la mezcla se humedece mediante la adición de una solución aglutinante en un granulador/mezclador de alta cizalla. Los gránulos se amasan después de humedecerlos mediante las acciones combinadas de mezclado y molienda. Los gránulos o microgránulos resultantes se secan y se tamizan para aplicaciones adicionales.

Incluso aunque también es posible tener este componente de liberación inmediata como un polvo, la forma preferida de acuerdo con la invención es un microgránulo debido a consideraciones de mezclado y desmezclado.

Como alternativa, las microesferas o microgránulos de liberación inmediata de la composición pueden prepararse mediante disposición en capas de solución o suspensión, con lo cual una solución o dispersión de fármaco, con o sin un aglutinante, se pulveriza sobre un núcleo o semilla de partida (preparada o un producto disponible en el mercado) en un procesador de lecho fluido u otro equipo adecuado. Los núcleos o semillas de partida pueden ser, por ejemplo, esferas de azúcar o esferas hechas de celulosa microcristalina. El fármaco de este modo recubre a la superficie de las semillas de partida. Los microgránulos cargados de fármaco se secan para aplicaciones adicionales.

La segunda unidad tiene un perfil de liberación retardada (DR), y necesita ser capaz de abordar el pH cambiante del tracto GI, y su efecto sobre la absorción de doxiciclina u otra tetraciclina. Este microgránulo debe tener todos los ingredientes tal como se han mencionado para el microgránulo de la primera unidad, así como opcionalmente algún ácido orgánico que será útil para reducir el pH del microentorno del microgránulo y, de este modo, facilitar la disolución. Estos materiales son, aunque sin limitarse a, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, u otros ácidos orgánicos adecuados. Estos materiales deben estar presentes en concentraciones de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 15,0% (p/p); preferentemente estos materiales estarían presentes en concentraciones de aproximadamente el 5,0 a aproximadamente el 10,0 por ciento (p/p). El proceso para fabricar estos microgránulos es consecuente con el proceso descrito anteriormente para el microgránulo de la primera unidad.

A diferencia del microgránulo de la primera unidad, el componente de liberación retardada de la segunda unidad tiene un recubrimiento controlador aplicado a la superficie del microgránulo de modo que la liberación del fármaco a partir del microgránulo se retarda. Esto se consigue aplicando un recubrimiento de materiales entéricos. "Materiales entéricos" son polímeros que son sustancialmente insolubles en el entorno ácido del estómago, pero son predominantemente solubles en los fluidos intestinales a pH específicos. Los materiales entéricos son polímeros farmacéuticamente aceptables no tóxicos, e incluyen, por ejemplo, ftalato acetato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), ftalato acetato de polivinilo (PVAP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), acetato trimelitato de celulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, hexahidroftalato acetato de celulosa, ftalato propionato de celulosa, copolímero de ácido metilmetacrílico y metacrilato de metilo, copolímero de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, copolímero de éter metilvinílico y anhídrido maleico (serie Gantrez ES), copolímero de metacrilato de etilo-metacrilato de metilo-acrilato de etilclorotrimetilamonio, resinas naturales tales como zeína, goma laca y colofonia copal, y varios sistemas de dispersión entérica disponibles en el mercado (por ejemplo, EUDRAGIT® L30D55, EUDRAGIT® FS30D, EUDRAGIT® L100, KOLLICOAT® EMM30D, ESTACRYL® 30D, COATERIC® y AQUATERIC®). Lo anterior es una lista de posibles materiales, pero un especialista en la técnica reconocería que no es exhaustiva y que existen otros materiales entéricos que cumplirían los objetivos de la presente invención de posibilitar un perfil de liberación retardada. Estos materiales de recubrimiento pueden emplearse en el recubrimiento de las superficies en un intervalo de aproximadamente el 1,0% (p/p) a aproximadamente el 50% (p/p) de la composición del microgránulo. Preferentemente, estos materiales de recubrimiento deben estar en un intervalo de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 40 por ciento (p/p). Los microgránulos pueden recubrirse en un aparato de lecho fluidizado o recubrimiento en recipiente rotatorio, por ejemplo.

Con los microgránulos con recubrimiento entérico, no existe liberación sustancial de doxiciclina en el entorno ácido del estómago de aproximadamente pH por debajo de 4,5. La doxiciclina se hace disponible cuando la capa sensible al pH se disuelve al mayor pH del intestino delgado; Después de cierto tiempo retardado; o después de que la unidad pasa a través del estómago. El tiempo de retardo preferido está en el intervalo de dos a seis horas.

Como variación de esta realización, el microgránulo DR contiene capas de la doxiciclina, separadas por capas protectoras, y finalmente un recubrimiento entérico, que da como resultado una administración de la dosificación por "repetir una acción". Dicha forma de dosificación puede cumplir los requisitos de nivel en sangre del perfil de liberación de la presente invención si la liberación de la doxiciclina en todas las capas está dentro de la ventana de absorción para el fármaco.

Una capa de recubrimiento extra puede aplicarse opcionalmente además a los microgránulos IR/DR de la presente invención. OPADRY®, OPADRY II® (Colorcon) y grados correspondientes con color e incoloros de Colorcon pueden

usarse para proteger a los microgránulos de que sean pegajosos y proporcionan colores al producto. Los niveles recomendados de recubrimiento protector o de color son del 1 al 6%, preferentemente 2-3% (p/p).

Muchos ingredientes pueden incorporarse en la fórmula de recubrimiento extra, por ejemplo para mejorar el proceso de recubrimiento y los atributos del producto, tales como plastificantes: citrato de acetiltriethyl, citrato de triethyl, citrato de acetiltributyl, sebacato de dibutyl, triacetina, polietilenglicoles, propilenglicol y otros; lubricantes: talco, dióxido de sílice coloidal, estearato de magnesio, estearato de calcio, dióxido de titanio, silicato de magnesio y similares.

Las unidades de liberación retardada y liberación inmediata se combinan en la forma de dosificación (en este caso, los diferentes microgránulos se introducen en cápsulas) en una proporción predeterminada, preferentemente de aproximadamente 70:30 a aproximadamente 80:20, de la forma más preferente 75:25 (IR/DR), que conseguirá los niveles en suero sanguíneo en situación de equilibrio deseados con solamente dosificación única diaria.

La composición en forma de microesfera puede incorporarse en cápsulas de gelatina dura, con excipientes adicionales, o en solitario. Los excipientes típicos que se añadirán a una formulación de cápsula incluyen, aunque no se limitan a: cargas tales como celulosa microcristalina, polisacáridos de soja, fosfato cálcico dihidrato, sulfato cálcico, lactosa, sacarosa, sorbitol o cualquier otra carga inerte. Además, puede haber fluidificantes tales como dióxido de silicio ahumado, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de calcio o cualquier otro material que otorga fluidez a los polvos. Puede añadirse además un lubricante si fuera necesario usando polietilenglicol, leucina, behenato de glicerilo, estearato de magnesio o estearato de calcio.

La composición también puede incorporarse en un comprimido, en particular mediante la incorporación en una matriz de comprimido, que rápidamente dispersa las partículas después de la ingestión. Para incorporar estas partículas en dicho comprimido, debe añadirse una carga/aglutinante a un comprimido que pueda aceptar las partículas, pero no permitirá su destrucción durante el proceso de formación del comprimido. Los materiales que son adecuados para este fin incluyen, aunque no se limitan a, celulosa microcristalina (AVICEL®), polisacárido de soja (EMCOSOY®), almidones pre-gelatinizados (STARCH® 1500, NATIONAL® 1551), y polietilenglicoles (CARBOWAX®). Los materiales deben estar presentes en el intervalo del 5-75% (p/p), con un intervalo preferido del 25-50% (p/p).

Además, se añaden disgregantes para dispersar las microesferas una vez que se ha ingerido un comprimido. Los disgregantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a: carboximetilcelulosa sódica reticulada (AC-DI-SOL®), almidón glicolato sódico (EXPLOTAB®, PRIMOJEL®), y polivinilpolipirrolidona reticulada (Plasone-XL). Estos materiales deben estar presentes a la tasa del 3-15% (p/p), con un intervalo preferido del 5-10% (p/p).

También se añaden lubricantes para asegurar la formación de comprimidos apropiada, y estos pueden incluir, aunque no se limitan a: estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, polietilenglicol, leucina, behenato de glicerilo, y aceite vegetal hidrogenado. Estos lubricantes deben estar presentes en cantidades del 0,1-10% (p/p), con un intervalo preferido del 0,3-3,0% (p/p).

Los comprimidos se forman, por ejemplo, de la siguiente manera. Las partículas se introducen en un mezclador junto con AVICEL®, disgregantes y lubricante, se mezclan durante un número establecido de minutos para proporcionar una mezcla homogénea que, a continuación, se pone en la tolva de una prensa de comprimidos con la que se comprimen los comprimidos. La fuerza de compresión usada es adecuada para formar un comprimido; sin embargo, no es suficiente para fracturar las microesferas o los recubrimientos.

Se apreciará que las múltiples formas de dosificación de la presente invención pueden administrar dosificaciones de doxiciclina farmacéuticamente activa para conseguir los niveles deseados del fármaco en un receptor en el transcurso de aproximadamente 24 horas en situación de equilibrio con una única administración oral diaria.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica oral de doxiciclina para su uso en un método para tratar a un mamífero con doxiciclina. El método implica administrar una composición de doxiciclina de acuerdo con la presente invención a un mamífero, preferentemente un ser humano, que necesita la actividad anti-colagenasa o anti-inflamatoria de la doxiciclina sustancialmente sin actividad antibiótica acompañante. La administración oral es la más preferida.

Usando las composiciones de la presente invención, pueden conseguirse los niveles en sangre en situación de equilibrio de doxiciclina de un mínimo de aproximadamente 0,1 µg/ml, preferentemente aproximadamente 0,3 µg/ml y un máximo de aproximadamente 1,0 µg/ml, más preferentemente aproximadamente 0,8 µg/ml, para tratar enfermedades con una mayor producción de colagenasa, tal como enfermedad periodontal, enfermedades cutáneas y similares, así como estados inflamatorios. De hecho, cualquier enfermedad tratable con niveles en sangre sub-antimicrobianos de una tetraciclina administrada en múltiples dosis diarias también puede tratarse usando las formulaciones de dosis única diaria correspondientes de la presente invención.

La invención se ilustrará a continuación mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes.

Ejemplos**Ejemplo 1: Preparación de microgránulos IR estratificados que contienen monohidrato de doxiciclina**

Una dispersión de monohidrato de doxiciclina se preparó de la siguiente manera: A 5,725 kilogramos de agua desionizada se le añadieron 0,113 kilogramos de hidroxipropilmetilcelulosa y 1,5 kilogramos de monohidrato de doxiciclina, seguidos por mezclado moderado, usando una pala agitadora durante 30 minutos. La dispersión de fármaco se pulverizó sobre semillas de azúcar (malla 30/35) en una columna Wurster Column de 9" de un procesador de lecho fluido GPCG-15. Hasta que se aplicó toda la dispersión, los microgránulos se secaron en la columna durante 5 minutos. Los microgránulos cargados de fármaco se descargaron de la columna Wurster Column y se hicieron pasar a través de un tamiz de malla 20. Un recubrimiento protector (por ejemplo, OPADRY® beige) también puede aplicarse sobre las microesferas IR para proporcionar color o protección física. La figura 1 muestra un perfil de disolución típico para microesferas de liberación inmediata de monohidrato de doxiciclina.

Ejemplo 2: Preparación de microgránulos con recubrimiento entérico que contienen monohidrato de doxiciclina

La dispersión de recubrimiento EUDRAGIT® L30D55 se preparó añadiendo 0,127 kilogramos de citrato de trietilo a 3,538 kilogramos de EUDRAGIT® L30D55 (contenido sólido: 1,061 kilogramos) y agitando durante al menos 30 minutos. 0,315 kilogramos de talco se dispersaron en 2,939 kilogramos de agua desionizada. El EUDRAGIT® L30D55 plastificado se combinó con la dispersión de talco y se cribó a través de un tamiz de malla 60. La dispersión combinada resultante se pulverizó sobre microgránulos cargados de fármaco (3,5 kilogramos) preparados de acuerdo con el ejemplo 1 en una columna Wurster Column de 9" de un procesador de lecho fluido GPCG-15. Un recubrimiento protector (por ejemplo, OPADRY® beige) puede aplicarse sobre las microesferas DR para proporcionar color o protección física. La figura 2 muestra un perfil de disolución típico para microesferas de liberación retardada de monohidrato de doxiciclina.

Ejemplo 3: Encapsulación de microgránulos cargados de fármaco y microgránulos con recubrimiento entérico

Pueden prepararse cápsulas cargando los microgránulos cargados de fármaco y los microgránulos con recubrimiento entérico de forma individual en cubiertas de cápsula de tamaño apropiado. La proporción entre los microgránulos recubiertos de fármaco y los microgránulos con recubrimiento entérico puede ser de 100:0 a 70:30. Por ejemplo, a la proporción de 75:25, el peso de carga de los microgránulos cargados de fármaco puede calcularse en base a la potencia real de los microgránulos cargados de fármaco para administrar 30 mg de doxiciclina; el peso de carga de microgránulos con recubrimiento entérico también puede calcularse en base a la potencia real de los microgránulos con recubrimiento entérico para administrar 10 mg de doxiciclina. Puede usarse la máquina de carga de microgránulos Romoco CD5 o MG-2 para cargar de forma precisa los microgránulos en las cubiertas de cápsula deseadas. La figura 3 muestra el perfil de disolución típico para las cápsulas compuestas con el 75% de microesferas de liberación inmediata y el 25% de microesferas de liberación retardada.

Ejemplo de referencia 4: Preparación de comprimido retardado que contiene monohidrato de doxiciclina

0,5625 kilogramos de monohidrato de doxiciclina se mezclaron con 3,15 kilogramos de celulosa microcristalina en un mezclador en forma de V durante 15 minutos y la mezcla en polvo se lubricó con estearato de magnesio (0,0375 kilogramos) durante 5 minutos adicionales. Se granuló monohidrato de doxiciclina (0,2 kilogramos) con polvo de EUDRAGIT® L100 (1,280 kilogramos) y polvo de celulosa microcristalina (0,5 kilogramos) usando alcohol isopropílico como fluido de granulado. La granulación en húmedo se secó en un secador en lecho fluido y las granulaciones secas se mezclaron con estearato de magnesio (0,020 kilogramos) en un mezclador en forma de V durante 5 minutos. La mezcla de polvo de doxiciclina y la granulación se colocaron en una prensa de comprimidos retardados para comprimirlo en un comprimido retardado con pesos diana de 200 mg y 100 mg para la mezcla en polvo y capas de granulación, respectivamente.

Ejemplo de referencia 5: Preparación de comprimido de liberación que contiene monohidrato de doxiciclina

1,0 kilogramo de monohidrato de doxiciclina se mezcló con 2,225 kilogramos de celulosa microcristalina (AVICEL® PH 102) en un mezclador en forma de V durante 5 minutos. La restante celulosa microcristalina (1,75 kilogramos de AVICEL® PH 202) se añade a continuación a la mezcla en polvo en el mezclador en forma de V y se mezcla durante 30 minutos adicionales. La mezcla en polvo se lubricó a continuación con estearato de magnesio (0,025 kilogramos) durante 5 minutos. La mezcla en polvo lubricada se comprimió en un comprimido con el peso diana de 200 mg. Los comprimidos pueden recubrirse adicionalmente con una capa protectora polimérica.

Ejemplo 6

Los perfiles niveles en sangre-tiempo simulados en situación de equilibrio para diversos tratamientos (por ejemplo, 40 mg de fórmula IR una vez al día, 40 mg combinaciones de IR y DR una vez al día a proporciones de 70:30 y 80:20, y tratamiento con 20 mg de doxiciclina dos veces al día) se determinaron mediante modelización *in silico*, y se muestran en la figura 4. Usando la dosis única (es decir, < 50 mg, preferentemente 40 mg) y la composición (microesferas IR o combinaciones IR/DR), los niveles en sangre en situación de equilibrio de doxiciclina de un mínimo de aproximadamente 0,1 µg/ml, preferentemente aproximadamente 0,3 µg/ml y un máximo de

aproximadamente 1,0 µg/ml, más preferentemente aproximadamente 0,8 µg/ml, puede conseguirse para tratar afecciones tales como enfermedad periodontal y enfermedades cutáneas.

Ejemplo 7

Cápsulas de tamaño 0 que contenían una proporción de 75:25 de microgránulos IR cargados con fármaco con respecto a microgránulos DR con recubrimiento entérico se prepararon de la siguiente manera. Los microgránulos IR y DR se prepararon tal como se ha descrito en los ejemplos 1 y 2. A partir del valor de ensayo de la doxiciclina usada para preparar los microgránulos, se determinó que la potencia de 41,26 mg de las cápsulas correspondería a una fuerza real de 40 mg de doxiciclina. La potencia de los microgránulos IR era de 194 mg de doxiciclina por gramo de microgránulos (mg/g), y para el microgránulo DR era de 133 mg/g. Por consiguiente, se calculó que para cada cápsula el peso de carga de las microesferas IR sería de 159,5 mg, y para microesferas DR de 77,6 mg, correspondiente a 75:25 de IR:DR de una cápsula de 40 mg.

Ejemplo 8

Se realizó un estudio farmacocinético (PK) en sujetos humanos para comparar un primer grupo que toma la cápsula de doxiciclina de liberación prolongada (véase el ejemplo 7) (75/25 IR/DR 40 mg) administrada por vía oral una vez al día frente a un segundo grupo que toma comprimidos de Periostat® (20 mg) administrados por vía oral dos veces al día, separados por doce horas.

Extracciones de sangre farmacocinéticas se recogieron el día nominal del estudio 1 para los primer y segundo grupos, y el día 7 para el primer grupo de la siguiente manera: 0 (pre-dosis), 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12 (antes de la dosis post-matutina, si es aplicable), 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5, 15, 16, 18, 20 y 24 horas después de la dosis matutina.

Los datos de este estudio se mostraron en la siguiente tabla 1.

Tabla 1

	75/25 IR/DR Día 1	75/25 IR/DR Día 7 situación de equilibrio	Periostat® Día 1
T _{max}	2,2	2,3	1,9/11,9
C _{max}	562	602	100/333
AUC ₀₋₂₄ (Hr*ng/ml)	5388	7230	4280

La C_{max} media el día 1 de las cápsulas 75/25 IR/DR de 40 mg es comparable con la de los comprimidos de Periostat®, y está muy por debajo de la concentración de efecto antibiótico potencial (1000 ng/ml). La C_{min} media (177 ng/ml en el punto temporal de 24 horas) está muy por encima de la concentración en plasma eficaz mínima (100 ng/ml). Los datos farmacocinéticos individuales tanto de las cápsulas 75/25 IR/DR de 40 mg como de los comprimidos de Periostat® de 20 mg muestran que las cápsulas 75/25 IR/DR de 40 mg proporcionan un rendimiento más consecuente *in vivo* en términos de menos frecuencia de picos altos de concentración en plasma (> 1000 ng/ml) y baja concentración en plasma (< 100 ng/ml) al final de cada dosificación.

Las figuras 5 y 6 muestran dos aspectos de resultados obtenidos del estudio. La figura 5 compara los perfiles PK de formulaciones 75:25 IR:DR de 40 mg de doxiciclina durante un periodo de 24 hora el día 1 y también el día 7 (situación de equilibrio). La figura 6 compara los perfiles PK de la forma de dosificación única diaria 75:25 de 40 mg y las formas de dosificación de Periostat® de 20 mg (dos veces al día).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral de doxiciclina que, a una dosificación única diaria, proporcionará niveles en sangre en situación de equilibrio de doxiciclina de un mínimo de 0,1 µg/ml y un máximo de 1,0 µg/ml, comprendiendo la composición (i) una parte de liberación inmediata (IR) en forma de un microgránulo y (ii) una parte de liberación retardada (DR), donde la parte de DR está en forma de un microgránulo que tiene un recubrimiento de polímeros entéricos; en la que la dosificación total de doxiciclina está entre 25 mg y 50 mg.
2. La composición de la reivindicación 1, que, a una dosificación única diaria, proporcionará niveles en sangre en situación de equilibrio de doxiciclina de entre 0,3 µg/ml y 0,8 µg/ml.
3. La composición de la reivindicación 1, que está en forma de comprimidos o cápsulas duras.
4. La composición de la reivindicación 3, que está en forma de un comprimido que contiene la doxiciclina.
5. La composición de la reivindicación 3, que está en forma de una cápsula dura que contiene microgránulos de doxiciclina.
6. Una composición de doxiciclina de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección dependiente de collagenasa, y/o afección inflamatoria aguda o crónica en un mamífero, comprendiendo dicho método administrar una dosis diaria de la composición de doxiciclina de acuerdo con la reivindicación 1 al mamífero, durante al menos un tiempo suficiente para mejorar la enfermedad o afección.
7. Un proceso para preparar una composición farmacéutica oral de dosis única diaria que contiene doxiciclina, que proporcionará niveles en sangre en situación de equilibrio de la doxiciclina de un mínimo de 0,1 µg/ml y un máximo de 1,0 µg/ml, que comprende combinar (i) una parte de liberación inmediata (IR) en forma de un microgránulo que comprende doxiciclina; (ii) una parte de liberación retardada (DR) que comprende doxiciclina, en el que la parte de DR está en forma de microgránulos que tienen un recubrimiento de polímeros entéricos para formar una composición con la dosificación total de doxiciclina estando entre 25 mg y 50 mg.
8. La composición de la reivindicación 1, en la que al menos un polímero entérico se selecciona entre ftalato acetato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), ftalato acetato de polivinilo (PVAP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), acetato trimelitato de celulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, hexahidroftalato acetato de celulosa, ftalato propionato de celulosa, copolímero de ácido metilmetacrílico y metacrilato de metilo, copolímero de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, copolímero de éter metilvinílico y anhídrido maleico (serie Gantrez ES), copolímero de metacrilato de etilo-metacrilato de metilo-acrilato de etilclorotrimetilamonio, zeína, goma laca y colofonia copal.
9. La composición de la reivindicación 6, en la que dicha enfermedad dependiente de collagenasa es rosácea.

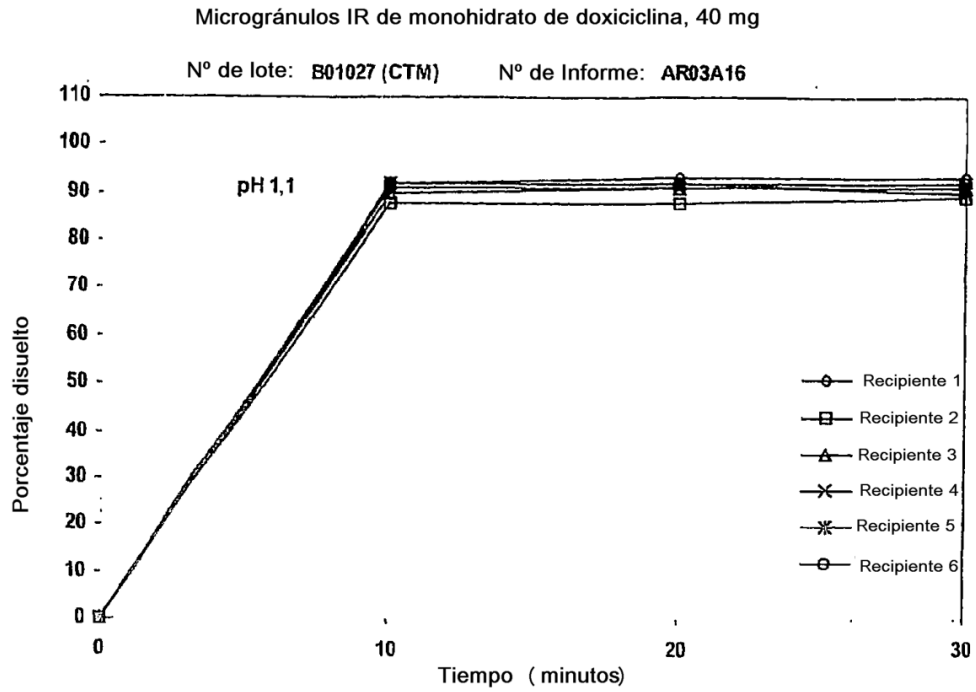


Figura 1 Perfil de disolución para microesferas IR de monohidrato de doxiciclina

Microgránulos XR de monohidrato de doxiciclina, 40 mg

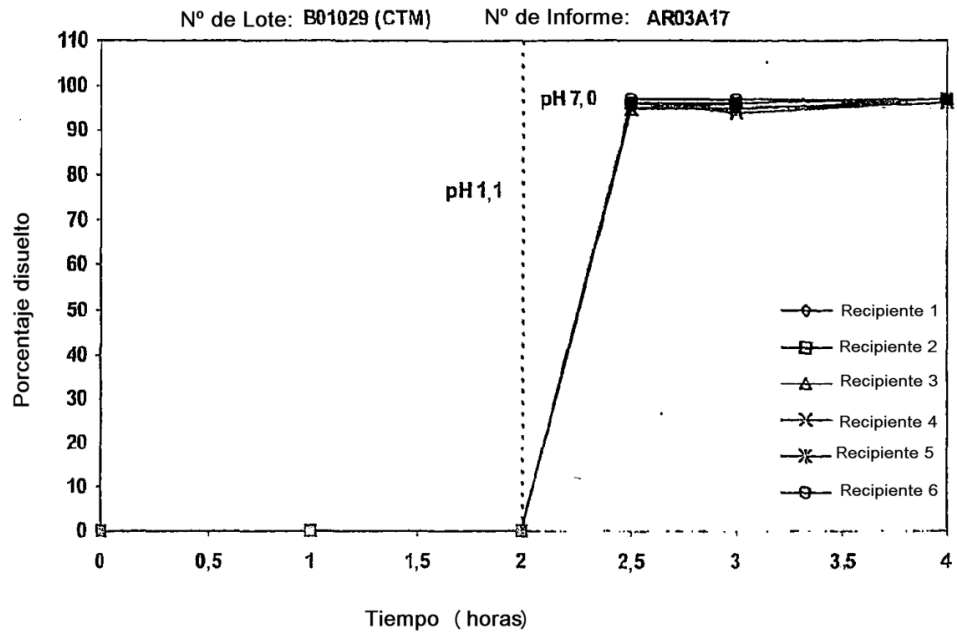


Figura 2 Perfil de disolución de microesferas DR de monohidrato de doxiciclina

Monohidrato de doxiciclina IR/DR1, Cápsulas de 40 mg, PERFIL DE DISOLUCIÓN

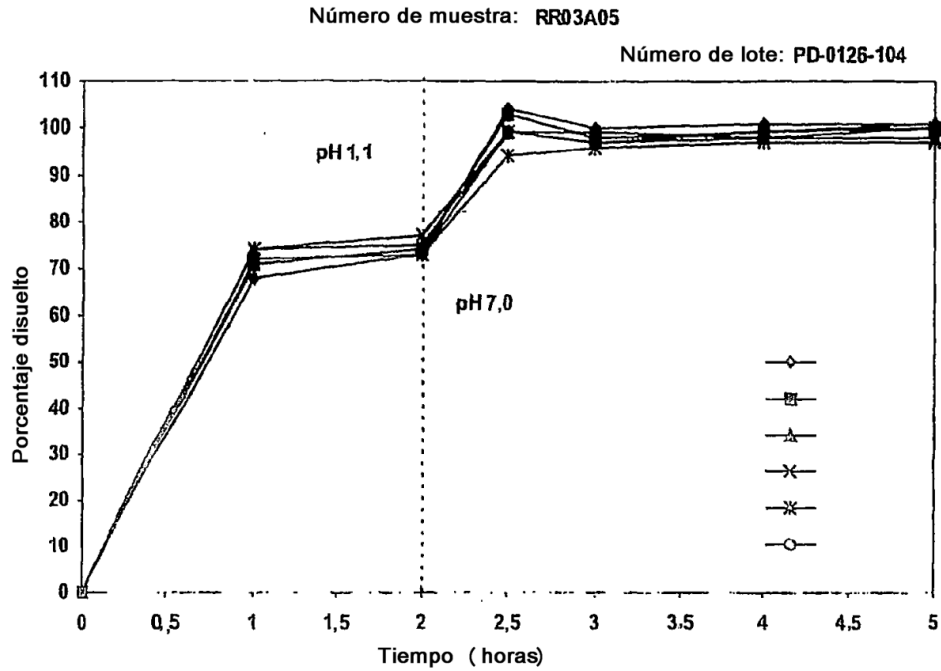


Figura 3 Perfil de disolución para cápsulas compuestas de monohidrato de doxiciclina que contienen el 75% microesferas IR y el 25% de microesferas DR

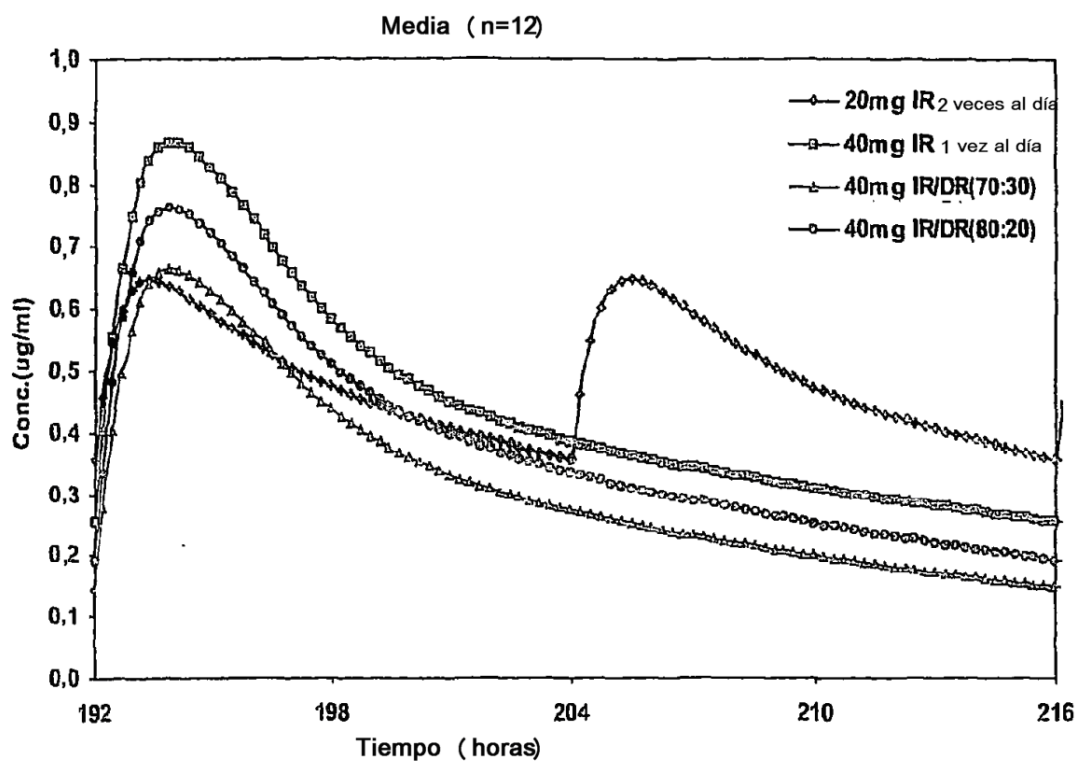


Figura 4 Perfiles de nivel en sangre en situación de equilibrio simulados para diversos tratamientos

Figura 5
Estudio de la situación de equilibrio de
Doxiciclina

Comparación de 75/25 IR/DR el día 1 y en la situación de equilibrio (día 7)
(Curvas PK a partir de concentraciones medias en plasma)

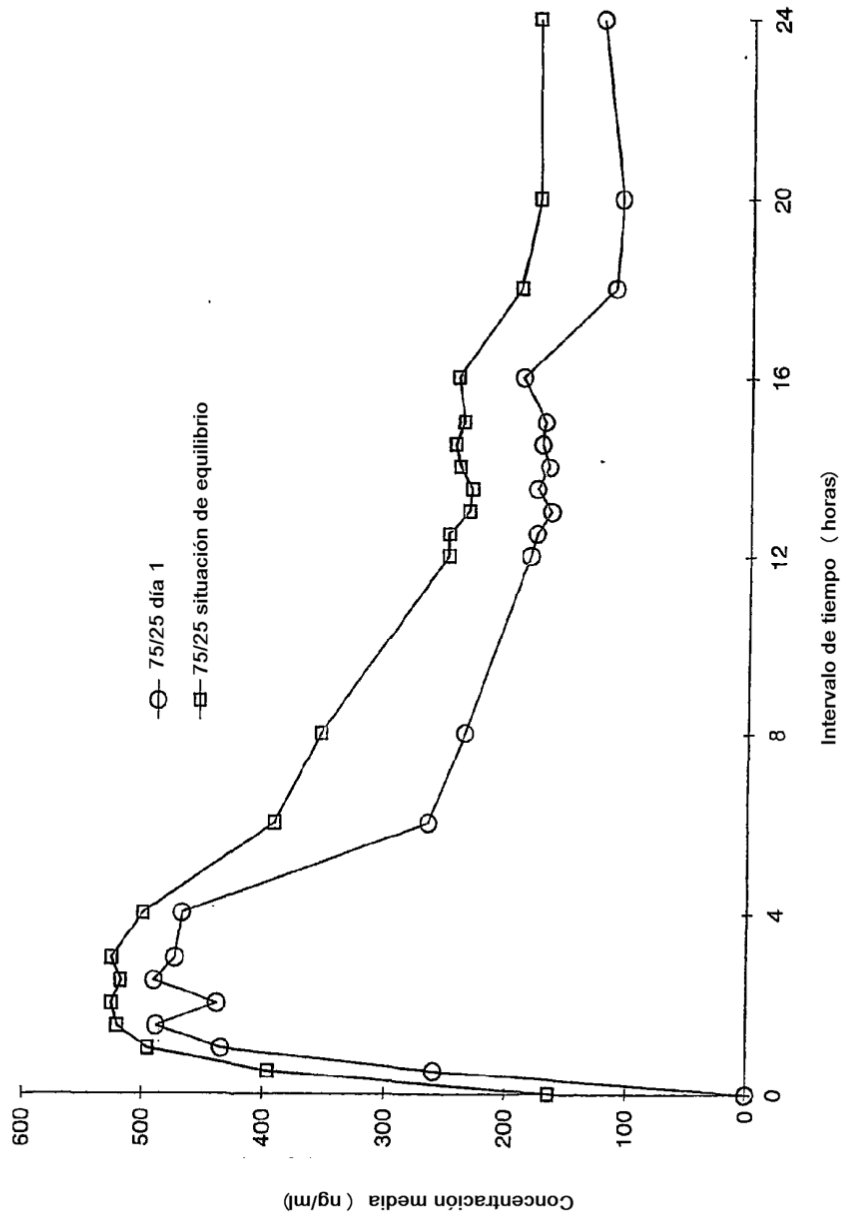


Figura 6
Estudio de la situación de equilibrio de doxiciclina
Comparación de 75/25 IR/DR (40 mg) con Periostat (20 mg dos veces al día) el día 1
 (Curvas PK a partir de la concentración media en plasma)

