

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 583**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.05.2011 PCT/GB2011/000729**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2011 WO11141708**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2011 E 11722482 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2568966**

54 Título: **Nuevas partículas de tetraciclinas y agente protector**

30 Prioridad:

14.05.2010 PT 2010105116

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

03.04.2017

73 Titular/es:

**HOVIONE INTER LIMITED (100.0%)
Bahnhofstrasse 21
6000 Lucerne 7, CH**

72 Inventor/es:

**HEGGIE, WILLIAM y
DE FARIA, CRISTINA, MARIA, SANCHES,
SIMOES**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 607 583 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

Nuevas partículas de tetraciclinas y agente protector

Las tetraciclinas son antibióticos de amplio espectro, indicados para su uso frente a muchas infecciones bacterianas. Aunque se usan ampliamente, su uso se ha asociado con la tinción intrínseca de los dientes humanos (especialmente en niños), huesos y tejidos blandos. La tinción se ha reconocido como debida a una reacción de oxidación.

Los estudios de laboratorio han mostrado que la formación de pigmento se puede inducir mediante la exposición a luz ultravioleta en presencia de aire. Los estudios con animales, en ratas, han establecido que la administración simultánea de ácido ascórbico (vitamina C) con minociclina evitó la tinción de los dientes y huesos y la pigmentación de la glándula tiroidea (véase "Bowles WH, Protection against minocycline pigment formation by ascorbic acid (vitamin C), J. Esthet. Dent. 1998; 10(4): 182-6").

Con el fin de solucionar el problema de la tinción inducida por tetraciclina de los dientes humanos, huesos y tejidos blandos; los inventores han desarrollado un concepto para la co-administración de una tetraciclina y un antioxidante por medio de la combinación, en una partícula, de la tetraciclina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un antioxidante. Las proporciones de tetraciclina y antioxidante pueden variar en un amplio intervalo y no se limitan a ninguna restricción física o química particular. Por ejemplo, se prevé que la partícula puede comprender de un 90 % en peso/peso de tetraciclina/10 % en peso/peso de antioxidante hasta un 10 % en peso/peso de tetraciclina/90 % en peso/peso de antioxidante.

En un amplio aspecto, la presente invención proporciona una partícula que comprende una tetraciclina y un antioxidante caracterizada porque la tetraciclina y el antioxidante están encapsulados en un material polimérico. Preferentemente, la partícula es una partícula secada por pulverización.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de producción de una partícula que comprende una tetraciclina y un antioxidante, caracterizado porque el procedimiento comprende la etapa de encapsulado de la tetraciclina y el antioxidante. La tetraciclina y el antioxidante están encapsulados en un material polimérico.

En otro aspecto, la invención proporciona una formulación farmacéutica caracterizada porque comprende una o más partículas de acuerdo con la invención y, cuando resulte necesario, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona una formulación farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso como medicamento, por ejemplo para su uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

La invención también proporciona un procedimiento de co-administración de una tetraciclina y un anti-oxidante, caracterizado porque comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende tetraciclina y un antioxidante encapsulado en un material polimérico.

También se proporciona por parte de la invención un procedimiento para evitar la tinción de los dientes humanos, huesos y tejidos blandos provocada por tetraciclina, caracterizado porque comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende una tetraciclina y un antioxidante encapsulados en un material polimérico. Aunque los efectos de dicho procedimiento se pueden considerar como cosméticos, el procedimiento es esencialmente de naturaleza preventiva.

La invención, de este modo, también proporciona el uso de un antioxidante para evitar la tinción de los dientes humanos, huesos y tejidos blandos provocada por tetraciclina. Este uso o procedimiento tiene como resultado un efecto cosmético al evitar la tinción de los dientes humanos, huesos y tejidos blandos provocada por tetraciclina. El antioxidante puede usarse, por ejemplo, en una composición farmacéutica que comprende la tetraciclina, tal como una composición de la invención.

En el contexto de la presente invención, "encapsulado" se refiere al revestimiento de partículas con otro material. Se sabe bien por parte de aquellos que cuentan con reconocimiento en la técnica, que la eficacia del procedimiento de encapsulado es variable y que el material de revestimiento en algunas partículas puede no cubrir la superficie externa total del material en el interior de la partícula. Además, se considera que las partículas con este cubrimiento reducido por parte del material de revestimiento también forman parte de la presente invención.

Las técnicas apropiadas de mezcla se pueden aplicar para obtener una mezcla homogénea de los componentes. Estas técnicas de mezcla se conocen bien en la industria farmacéutica. Al mismo tiempo, si se desea, el tamaño de partícula de los componentes se puede ajustar usando técnicas bien conocidas de reducción de tamaño de partícula, siendo los ejemplos molienda y molienda en húmedo, especialmente mezcla homogénea de alta presión. En un aspecto preferido de la presente invención, las micropartículas están formadas por encapsulado de los componentes en un polímero apropiado u otro material.

Los procedimientos para el encapsulado de las tetraciclinas que forman las partículas se conocen por ejemplo en el documento US 20040121003.

El documento US 2005/019396 divulga una partícula granulada de doxiciclina (tetraciclina) mezclada con diversos excipientes y que se podría añadir durante o tras el granulado y se podría mezclar con un material polimérico.

5 El documento US 2006/183719 divulga una partícula granulada secada por pulverización de doxiciclina mezclada con diversos excipientes tales como un antioxidante y también mezclada en un material polimérico tal como MCC. El documento GB 785574 divulga una mezcla en forma de polvo finamente dividido de tetraciclina y ácido ascórbico, la cual se mezcla con un derivado de celulosa para evitar efectos secundarios tales como erradicación de la flora intestinal debido al tratamiento con antibiótico.

10 Se pueden escoger agentes de encapsulado entre cualesquiera de los conocidos en la bibliografía, tales como: Polisacáridos (por ejemplo, almidones, maltodextrinas y goma arábiga), lípidos (por ejemplo, ácido esteárico, mono y diglicéridos, entre otros), proteínas (acetato de celulosa, succinato, (HPMCAS)., polimetacrilato y sus derivados, polivinilpirrolidona y sus derivados, polietilenglicol y sus derivados).

También se puede aplicar procedimientos de extrusión de fundido para obtener la mezcla y el encapsulado.

15 Las partículas, en las que se encapsulan tetraciclina y el antioxidante, no solo ofrecen una estabilidad mejorada de la tetraciclina por medio de protección a partir de la humedad atmosférica y oxígeno, sino que proporcionan ambos componentes de manera simultánea en las proporciones fijas y precisas.

La tetraciclina se puede escoger entre cualesquiera de los compuestos que pertenecen a esta clase que muestra actividad antibacteriana o uno de sus sales farmacéuticamente aceptable.

20 Preferentemente, la tetraciclina es minociclina, doxiciclina, tigeciclina, tetraciclina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Los compuestos particularmente preferidos para su uso en la invención incluyen hiclato de doxiciclina e hidrocloreuro de minociclina.

25 El antioxidante se puede escoger entre cualesquiera de los compuestos que tienen actividad antioxidante tales como ácido ascórbico (vitamina C); Tocoferoles y Tocotrienoles (por ejemplo, vitamina E); Carotenos; Flavonoides (por ejemplo, quercetina) o sus mezclas.

Preferentemente, el antioxidante es ácido ascórbico (vitamina C) o quercetina.

En una realización preferida de la presente invención, las partículas comprenden bien doxiciclina o bien minociclina como hidrocloreuro o base y ácido ascórbico (vitamina C) o quercetina. Además, un polímero preferido es succinato de acetato de hidroxipropilmetil celulosa (HPMCAS).

30 Las partículas pueden contener la tetraciclina y el antioxidante en cualesquiera proporciones molares variables dependiendo de la relación deseada.

35 Las partículas se pueden producir por medio de procedimientos físicos conocidos (por ejemplo, revestimiento en cazoleta, revestimiento en suspensión de aire, extrusión de fundido o centrífuga, boquilla vibratoria o secado por pulverización) o procedimientos químicos (por ejemplo, polimerización de la interfaz, polimerización in-situ, polimerización de matriz) o cualquier procedimiento conocido referido en la bibliografía, que resulte evidente para los expertos en la técnica.

En una realización preferida de la presente invención las partículas están formadas por medio de secado por pulverización.

40 Las partículas se pueden formular con cualquier excipiente apropiado farmacéuticamente aceptable para administración oral, parenteral, tópica, periodontal, pulmonar, vaginal u oftálmica.

Las partículas formuladas se pueden usar en el tratamiento de cualquier enfermedad infecciosa que responde al tratamiento con tetraciclina, concretamente infecciones cutáneas y de mucosas tales como acné o rosácea, pero también se pueden tratar otras infecciones que usan esta nueva formulación, concretamente infecciones de la boca, oído y tractos respiratorio y urinario.

45 En una realización preferida de la invención, la tetraciclina y el antioxidante se suspenden en un no disolvente, para producir una mezcla homogénea y la suspensión secada por pulverización. Se prefieren diclorometano y acetona o mezclas pero se pueden usar otros disolventes volátiles. El material encapsulado resultante se puede secar posteriormente si fuese necesario para reducir los niveles del disolvente.

50 El equipo de secado por pulverización apropiado está disponible comercialmente para llevar a cabo el secado por pulverización. Una boquilla preferida es una boquilla de dos fluidos con una tapa con un diámetro de 1,4 y 0,7 mm, respectivamente, aunque se pueden usar otros tipos diferentes de boquillas y de dimensiones diferentes para obtener buenos resultados.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son ilustrativos y no restringen en modo alguno el alcance de la invención

Tabla 1 Notación

PSD	Distribución de tamaño de partícula	
PS	Tamaño de partícula	
C_feed	Concentración de alimentación	Contenido de sólidos en la alimentación
F_feed	Flujo de alimentación	Caudal de alimentación en la etapa de secado por pulverización
T_in	Temperatura de entrada	Temperatura de gas de secado en la entrada de la cámara de secado
T_out	Temperatura de salida	Temperatura de gas de secado en la salida de la cámara de secado
R_atomiz	Relación de atomización	F_atomiz/ F_feed (boquilla de dos fluidos)

5 Preparación de la solución/suspensión

Se prepararon las suspensiones como se muestra a continuación:

- Introducir la cantidad necesaria de DCM/Acetona (75/25 % en peso/peso) en un matraz;
- Añadir la cantidad necesaria de polímero HPMCAS bajo agitación;
- Agitar hasta completar la disolución;
- 10 - Suspender en el matraz anterior la cantidad necesaria de antioxidante (Ascorbato de Sodio o Quercetina) bajo agitación; y
- Suspender en el matraz anterior la cantidad requerida de API (Minociclina HCl o Hiclato de Doxiciclina)

Tabla 2 Materiales

		Ej a	Ej b	Ej c	Ej d
Hiclato de doxiciclina	g	3,0	3,5	-	-
Hidrocloruro de minociclina	g	-	-	3,5	3,5
Ascorbato de sodio	g	3,0	-	-	3,5
Quercetina	g	-	3,5	3,5	-
HPMCAS	g	6,0	7,0	7,0	7,0
SÓLIDOS TOTALES	g	12,0	14,0	14,0	14,0
Acetona	g	27,0	31,5	31,5	31,5
Diclorometano	g	81,0	94,5	94,5	94,5
DISOLVENTES TOTALES	g	108,0	126,0	126,0	126,0
C_Feed	% en peso/peso	10,0	10,0	10,0	10,0

(continuación)

	Ej a	Ej b	Ej c	Ej d
Composición del sólido (% en peso/peso)				
Hiclato de doxiciclina	25	25	-	-
Hidrocloruro de minociclina	-	-	25	25
Ascorbato de sodio	25	-	-	25
Quercetina	-	25	25	-
HPMCAS	50	50	50	50
Composición del disolvente (% en peso/peso)				
Acetona	25	25	25	25
Diclorometano	75	75	75	75

Secado por pulverización

5 Se usó un secador por pulverización a escala de laboratorio en estos ensayos. La unidad se equipó con una boquilla para dos fluidos, en la que la tapa de boquilla y el diámetro fueron de 1,4 y 0,7 mm, respectivamente. Se usó un ciclón de alto rendimiento para recoger el producto seco.

10 Se operó la unidad de secado por pulverización con nitrógeno en modo de paso individual, es decir, sin recirculación del nitrógeno seco. El aspirador, que insuflaba nitrógeno, se ajustó a un 100 % de su capacidad (caudal a la capacidad máxima es de aproximadamente 40 kg/h). El caudal de nitrógeno de atomización fue de aproximadamente 0,32 kg/h (que corresponde a 20 mm en el rotámetro del equipo).

15 Antes de alimentar la solución de reserva/suspensión, se estabilizó el secador por pulverización con disolvente (agua). Durante el período de estabilización, se ajustó el caudal con el fin de proporcionar la temperatura de salida deseada (se impuso la temperatura de entrada del gas de secado a través del punto de referencia del calentador). Tras la estabilización de la temperatura de salida, se conmutó la alimentación del secador por pulverización a partir del disolvente hasta la solución producto (después se reajustó el caudal para mantener la temperatura de salida en el valor objetivo). Al final de la solución de reserva/suspensión, la alimentación se conmutó una vez más hasta el disolvente, para aclarar la línea de alimentación y llevar a cabo un apagado controlado de la unidad.

20 Se calculó el rendimiento como porcentaje en masa del producto seco recogido en el primer ciclón con relación a los sólidos totales en la alimentación de la solución/suspensión al secador de pulverización.

Tabla 3 Parámetros

Parámetro de secado por pulverización		Ej a	Ej b	Ej c	Ej d
T _{in}	°C	47 ± 1	45 ± 1	44 ± 1	48 ± 1
T _{out}	°C	40 ± 1	39 ± 1	37 ± 1	41 ± 1
F _{atomiz}	kg/h	0,32	0,32	0,32	0,32
F _{feed}	kg/h	0,30	0,30	0,30	0,30
R _{atomiz}	-	1,1	1,1	1,1	1,1

Resultados

25 Se analizó el polvo de material microencapsulado en cuanto a perfil de impurezas de la tetraciclina por medio de HPLC (véase las Tablas 4 y 5) y la morfología por medio de microscopía de electrónica de barrido (véase la Figura 1). La figura muestra que las partículas son esferas colapsadas y que los cristales de materiales activos se

encuentran presentes en las mismas.

Tabla 4 Resultados

	Ej a	Ej b
Sustancias relacionadas (6-epidoxicilina)	0,13 %	0,09 %
Sustancias relacionadas (metaciclina)	0,019 %	0,013 %
Otras impurezas	0,00 %	0,00 %
Sustancias relacionadas Impurezas Totales	0,46 %	0,18 %

Tabla 5 Resultados

	Ej c	Ej d
Sustancias relacionadas (7-monodemetiliminociclina)	0,12 %	0,11 %
Sustancias relacionadas (5a,6-anhidro minociclina)	0,20 %	0,20 %
Sustancias relacionadas (4-epiminociclina)	0,78 %	1,31 %
Sustancias relacionadas HMN, N2-(metilhidroxi)-minociclina	0,14 %	0,14 %
Impurezas totales	2,1 %	2,6 %

REIVINDICACIONES

1. Una partícula que comprende una tetraciclina y un antioxidante **caracterizada porque** la tetraciclina y el antioxidante están encapsulados en un material polimérico, en el que, durante el uso, la tetraciclina y el antioxidante se administran simultáneamente en proporciones fijas y precisas.
- 5 2. Una partícula de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** la tetraciclina es doxiciclina, minociclina, tigeciclina o tetraciclina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
3. Una partícula de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizada porque** el antioxidante es ácido ascórbico (vitamina C); un tocoferol o un tocotrienol tal como vitamina E; un caroteno; un flavonoide tal como quercetina o una mezcla de uno o más de los anteriores.
- 10 4. Una partícula de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en la que el antioxidante es ácido ascórbico (vitamina C) o quercetina.
5. Una partícula de acuerdo con cualquier reivindicación anterior **caracterizada porque** el polímero es un polisacárido, tal como un almidón, una maltodextrina o goma arábiga, un lípido tal como ácido esteárico o un mono o diglicérido, una proteína tal como gelatina, caseína o soja, un polímero tal como hidroxipropilmetil celulosa, polimetacrilato, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, succinato de acetato de hidroxipropilmetil celulosa o sus derivados; o una mezcla de uno o más de los anteriores.
- 15 6. Una partícula de acuerdo con cualquier reivindicación anterior **caracterizada porque** la partícula es una partícula secada por pulverización.
7. Un procedimiento de producción de una partícula de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una tetraciclina y un antioxidante **caracterizado porque** el procedimiento comprende la etapa de encapsulado de la tetraciclina y el antioxidante para producir una partícula que, cuando se usa, administra simultáneamente la tetraciclina y el antioxidante en proporciones fijas y precisas.
- 20 8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado porque** la etapa de encapsulado comprende el secado por pulverización o extrusión en fundido.
- 25 9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, que además comprende, antes del encapsulado, la etapa de reducir el tamaño de partícula de la tetraciclina y/o el antioxidante por medio de molienda o molienda en húmedo, opcionalmente en el que el tamaño de partícula se reduce por mezcla homogénea de alta presión.
10. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que la tetraciclina y el antioxidante están encapsulados en un material polimérico.
- 30 11. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que la partícula comprende una cualquiera o más de las características definidas en una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 6.
12. Una formulación farmacéutica **caracterizada porque** comprende una o más partículas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y, cuando resulte necesario, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, opcionalmente, en la que la formulación es apropiada para administración oral, periodontal, parenteral, tópica, pulmonar, vaginal u oftálmica.
- 35 13. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para su uso como medicamento, opcionalmente en el tratamiento de enfermedades infecciosas.
- 40 14. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizada porque** es para su uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas de la piel, mucosa, boca, oído o los tractos respiratorio o urinario.
15. Una composición farmacéutica que comprende una tetraciclina y un antioxidante encapsulados en un material polimérico, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que, la tetraciclina y el antioxidante se administran simultáneamente en proporciones precisas y fijas, para su uso en un procedimiento de co-administración de una tetraciclina y un anti-oxidante.
- 45 16. Una composición farmacéutica que comprende una tetraciclina y un antioxidante encapsulados en un material polimérico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que, la tetraciclina y el antioxidante se administran simultáneamente en proporciones precisas y fijas, para su uso en un procedimiento para evitar la tinción de dientes humanos, huesos y tejidos blandos provocada por una tetraciclina.

Fig. 1

