

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 449**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/65 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2013 PCT/GB2013/052939**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.06.2014 WO14083311**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2013 E 13792728 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2925293**

54 Título: **Formulaciones tópicas de tetraciclina, preparación y usos de las mismas**

30 Prioridad:

27.11.2012 PT 12106679

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

05.12.2017

73 Titular/es:

**HOVIONE SCIENTIA LIMITED (100.0%)
Loughbeg
Ringaskiddy, Co.Cork, IE**

72 Inventor/es:

**SALMAN, MOHAMMAD;
ANGEL, ARTURO y
SWAMINATHAN, VIJAYA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 645 449 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

Formulaciones tópicas de tetraciclina, preparación y usos de las mismas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere en general a una composición farmacéutica y a un procedimiento de preparación de la misma y a su uso en el tratamiento de diversas enfermedades. Más particularmente, la invención se refiere a una formulación estable de la clase de compuestos de tetraciclina, en particular minociclina y a la administración de la formulación para uso tópico en el tratamiento de infecciones o inflamaciones y para el tratamiento de enfermedades dermatológicas, oftálmicas o neurológicas.

Antecedentes de la invención

10 El acné es una de las afecciones más frecuentes observadas en la práctica clínica dermatológica. De una u otra manera afecta a casi todos los adolescentes y adultos jóvenes. Como ha sugerido Anthony Mancini, los efectos del acné no se limitan a la piel: las lesiones por acné entre adolescentes y adultos jóvenes se producen generalmente en un periodo de sensibilidad emocional elevada y pueden contribuir a provocar una angustia psicológica significativa, depresión e incluso un aumento del riesgo de suicidio (Anthony Mancini; Incidence, prevalence, and pathophysiology of acne; Johns Hopkins Adv Stud Med, Volumen 8 (4), 100-105 (2008)).

15 A lo largo de aproximadamente los últimos treinta años, la minociclina ha sido uno de los tratamientos antibióticos de uso oral más ampliamente prescritos para el acné. Se introdujo en primer lugar en los Estados Unidos hace más de treinta años y ha estado disponible en diferentes formas de dosificación tales como cápsulas, comprimidos, polvos liofilizados para inyección y suspensión (esta ya no se fabrica). La minociclina se ha formulado también como un polvo de liberación prolongada (microesferas de PLGA) para el tratamiento de la enfermedad periodontal. En el Reino Unido también está disponible el clorhidrato de minociclina como formulación en gel (Dentomicina) para su uso en la enfermedad periodontal.

20 La minociclina tiene un perfil de actividad biológica único: tiene propiedades tanto antibacterianas como antiinflamatorias. Se presentó en el mercado por primera vez como un antibiótico de amplio espectro para diversas enfermedades infecciosas. Además de la actividad antibacteriana, también se ha investigado la minociclina en nuevas indicaciones, tales como su uso en enfermedades neurológicas como un agente neuroprotector potencial y en enfermedades oftálmicas. Sin embargo, la minociclina se ha asociado también con determinados efectos adversos, especialmente en el caso de uso prolongado y a dosis elevadas. Dos artículos de revisión recientes proporcionan un resumen exhaustivo de la eficacia y de los efectos adversos de la minociclina en el uso clínico.

25 Leon Kircik (J of Drugs in Dermatology, Nov 2010) revisa y compara la eficacia y la seguridad de minociclina y doxiciclina en pacientes con acné inflamatorio de moderado a grave.

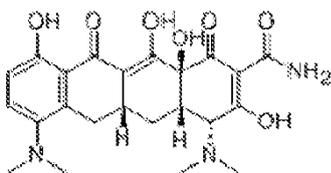
30 Falk Ochsendorf (Minocycline in Acne Vulgaris - Benefits and Risks, Falk Ochsendorf, American J Clinical Dermatology, 2010) afirma que en comparación con la primera generación de tetraciclinas, la minociclina tiene un mejor perfil farmacológico en seres humanos (con prácticamente un 100 % de biodisponibilidad oral) y en comparación con la doxiciclina, no es fototóxica. Sin embargo, el autor sugiere que en comparación con otras tetraciclinas, la minociclina tiene un mayor riesgo de efectos adversos graves: por ejemplo, puede inducir reacciones de hipersensibilidad que afectan al hígado, pulmón, riñones o múltiples órganos (síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)) en las primeras semanas de tratamiento y, con un tratamiento a largo plazo, puede provocar reacciones autoinmunitarias (lupus eritematoso sistémico, hepatitis autoinmunitaria). Además, en comparación con otras tetraciclinas, con minociclina se ha descrito más frecuentemente síntomas del SNC, tales como mareos. El tratamiento a largo plazo con minociclina puede inducir también hiperpigmentación de la piel o de otros órganos. También se puede producir resistencia de *P. acnes* a la minociclina, dependiendo del comportamiento prescrito. El autor concluye que, considerando la eficacia de la minociclina (mediante administración oral), su perfil de efectos adversos (por exposición sistémica), resistencia, precio y alternativas, este no se considera ya el antibacteriano de primera línea en el tratamiento del acné.

35 Se ha sugerido que la minociclina, después de una administración oral repetida, se acumula en las estructuras de la piel, ejerciendo así sus actividades antibacteriana y antiinflamatoria. La duración del tratamiento y la dosis están limitadas por los efectos adversos potenciales, tal como se ha descrito anteriormente. Estos efectos adversos se pueden atribuir directamente, obviamente, a su exposición sistémica. La exposición sistémica es el factor limitante de la dosis y de la duración en el tratamiento del acné.

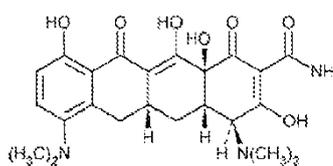
40 Para el tratamiento del acné, hemos observado que sería deseable disponer de una formulación tópica de minociclina por las razones siguientes: en primer lugar, proporcionará una administración dirigida de minociclina en el sitio de la enfermedad en el que se requiera y, en segundo lugar y más importante, una administración tópica reducirá significativamente (o eliminará potencialmente) la exposición sistémica a la minociclina. Sería deseable esperar que la reducción de la exposición sistémica a minociclina tuviera como consecuencia una minimización de sus efectos adversos, lo que permitiría la posibilidad de un tratamiento a largo plazo (superior a las 12 semanas que es el tiempo prescrito actualmente para los tratamientos por vía oral) y redujera algunas de las contraindicaciones

asociadas actualmente con las formulaciones orales.

- 5 Hasta el momento no se ha descrito ninguna formulación tópica de éxito comercial de minociclina para el tratamiento del acné. La principal dificultad en el desarrollo de la formulación tópica de minociclina ha sido su naturaleza química: es inestable en forma de solución y es también sensible a la humedad, la temperatura y la luz. La impureza más frecuentemente descrita se forma mediante la epimerización de minociclina en C-4, lo que tiene como consecuencia la formación del estereoisómero de minociclina 4-epi-minociclina, una sustancia relacionada con la minociclina incluida en las farmacopeas de los Estados Unidos y Europea con límites definidos. Las estructuras de la 4-epi-minociclina y de la minociclina se muestran a continuación:



4-epiminociclina



minociclina

- 10 En consecuencia, no ha sido posible formular una formulación tópica que contenga minociclina en una forma solubilizada estable. El gel de minociclina tópico periodontal (Dentomicina gel; gel de minociclina al 1 %, en uso clínico en el Reino Unido) debe almacenarse a temperaturas refrigeradas, presumiblemente debido a problemas de estabilidad. A continuación se presenta una breve descripción de la técnica relacionada en el campo.

- 15 La solicitud de patente de Estados Unidos US 2008/0188446A1 (y las referencias incluidas en la misma) describe sucintamente la técnica anterior en el campo y concluye que ninguno de los intentos realizados ha abordado de forma adecuada la estabilidad de la tetraciclina y proporciona una formulación tópica estable para esta clase de compuestos. El documento US2008/0188446A1 describe una formulación de minociclina y doxiciclina que incorpora ciclometicona, ST-elastómero 10 y miristato de isopropilo. Aunque esta formulación podría proporcionar alguna estabilidad al principio farmacológicamente activo, contiene miristato de isopropilo, una sustancia comedogénica conocida que limita, por lo tanto, su utilidad en el tratamiento de acné.

- 20 El documento WO 2011/039637A2 y la solicitud de patente de Estados Unidos 2010/0310476A1 describen un método de elaboración y constituyentes complejos para una formulación de espuma de tetraciclinas. Una formulación de espuma, tal como se reivindica en las solicitudes anteriores, aunque tiene alguna estabilidad, no puede suministrar una cantidad constante del principio activo en el sitio de aplicación a lo largo de la duración del tratamiento. También requiere un nivel extra de complejidad para la administración de la formulación farmacológica mediante el uso de una bomba de espuma. De forma similar, el documento US 2011/0281827 A1 y el documento US 2012/0087872 A1 requieren usar una bomba para administrar una formulación de espuma.

- 25 La solicitud de patente de Estados Unidos 2012/0093876A1 describe formulaciones en suspensión de clorhidrato de minociclina en aceite y en petrolato para uso oftálmico. Concluye que el clorhidrato de minociclina en una suspensión en aceite es inestable después de dos meses, con cambio en el color. No obstante, una suspensión de pomada a base de petrolato se ha considerado lo suficientemente estable como para realizar más investigaciones por parte de los presentes investigadores. Hemos descubierto que, sorprendentemente, la minociclina, de hecho, puede estabilizarse; por ejemplo se realizaron ensayos de estabilidad de una formulación de gel en aceite en suspensión (los detalles de la misma se describen con más detalle más adelante) que es bastante estable a 30 temperaturas ambiente durante un año.

- 35 Hemos observado que sigue existiendo una necesidad médica de una formulación tópica de la clase de compuestos de la tetraciclina estable, práctica, comercialmente factible, fácil de fabricar y fácil de usar, que comprenda especialmente, pero no exclusivamente, minociclina y doxiciclina, y que comprenda particularmente minociclina en una formulación que pueda administrarse a un paciente con necesidad de tratamiento de infecciones o 40 inflamaciones y para el tratamiento de enfermedades dermatológicas, oftálmicas o neurológicas.

Sumario de la invención

- En un aspecto general, la invención se refiere a una formulación en suspensión tópica que comprende una tetraciclina, un medio líquido y un agente gelificante polimérico. La tetraciclina puede estar en forma de una sal, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma y está en forma suspendida dentro de la formulación. 45 El medio líquido se selecciona de modo que no disuelva o que sustancialmente disuelva mínimamente la tetraciclina. El agente gelificante es preferentemente un agente gelificante de hidrocarburo polimérico. La tetraciclina tiene preferentemente un tamaño de partícula (D90) inferior o igual a aproximadamente 20 micrómetros.

- Un medio líquido que no disuelve o que disuelve sustancialmente mínimamente la tetraciclina es de forma adecuada 50 aquel que da como resultado que se disuelva menos del 5 % del principio activo tetraciclina en el medio a temperatura ambiente después de 2 horas, medido por HPLC.

Según un aspecto, la presente invención proporciona una formulación en suspensión tópica que comprende:

- 5 una tetraciclina, o una sal, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma en una forma suspendida dentro de la formulación;
un medio líquido que no disuelve o que disuelve sustancialmente mínimamente la tetraciclina y
un agente gelificante de hidrocarburo polimérico.

Preferentemente, el tamaño de partícula de la tetraciclina es inferior o igual a 20 micrómetros.

- 10 En otro aspecto, la invención proporciona una formulación en suspensión tópica de minociclina para tratar a un individuo que sufre acné vulgaris, en el que la composición consiste esencialmente en una cantidad farmacéuticamente efectiva de minociclina, un medio líquido hidrófobo que no disuelve o que disuelve mínimamente la tetraciclina y un agente gelificante de hidrocarburo polimérico para espesar la composición, en la que:

el medio líquido hidrófobo se caracteriza por (a) obtener como resultado que se disuelva menos del 5 % del principio activo tetraciclina en el medio a temperatura ambiente después de 2 horas, determinado por HPLC, y/o (b) obtener como resultado menos del 4 % de 4-epi-minociclina (cuando se usa minociclina como principio activo) cuando se almacena durante 1 mes a temperatura ambiente, determinado por HPLC.

- 15 En otro aspecto, la invención proporciona una formulación en suspensión tópica que comprende:

una tetraciclina, o sus sales, hidratos o polimorfos farmacéuticamente aceptables en una forma suspendida dentro de la formulación;

un medio líquido hidrófobo no comedogénico que no disuelve o que disuelve sustancialmente mínimamente la tetraciclina y

- 20 un agente gelificante de hidrocarburo polimérico para espesar la suspensión.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento de una infección o inflamación de la piel, comprendiendo el procedimiento administrar por vía tópica a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento una formulación en suspensión de acuerdo con la invención.

- 25 La invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de una infección o inflamación de la piel en la que la enfermedad está caracterizada como acné, particularmente acné vulgaris o rosácea.

La invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección oftálmica, comprendiendo el procedimiento administrar por vía tópica a la superficie del ojo de un sujeto con necesidad de dicho tratamiento una formulación en suspensión de acuerdo con la invención.

- 30 En la formulación en suspensión tópica de la invención, la tetraciclina es preferentemente minociclina, especialmente base libre de minociclina cristalina.

- 35 La invención también proporciona una formulación de acuerdo con la invención tal como se define en el presente documento para su uso como medicamento, especialmente para su uso en el tratamiento de una infección o una inflamación de la piel, tal como acné, particularmente acné vulgaris, o rosácea. La formulación de la invención tal como se define en el presente documento puede usarse también en el tratamiento de una enfermedad o afección oftálmica.

En un aspecto preferido, la formulación de la invención no comprende petrolato ni vaselina. La formulación de la invención se encuentra preferentemente en forma de gel. Pueden describirse formulaciones preferidas como formulaciones de gel en aceite en suspensión. Las formulaciones preferidas se pueden extender fácilmente aplicándolas a la piel con la punta del dedo y también se pueden dispensar fácilmente desde un tubo comprimible.

- 40 Preferentemente, la formulación en suspensión tópica puede incluir una o más de las siguientes características. Por ejemplo, la tetraciclina puede tener un tamaño de partícula D90 que tiene un valor que es de aproximadamente 4 micrómetros a aproximadamente 10 micrómetros. La tetraciclina puede tener un tamaño de partícula D90 que tiene un valor que es de aproximadamente 4 micrómetros a aproximadamente 10 micrómetros y un tamaño de partícula D50 que tiene un valor que es de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 5 micrómetros. La tetraciclina puede tener un tamaño de partícula D90 que tiene un valor de aproximadamente 4 micrómetros a aproximadamente 10 micrómetros, un tamaño de partícula D50 que tiene un valor de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 5 micrómetros y un tamaño de partícula D10 que tiene un valor de aproximadamente 0,5 micrómetros a aproximadamente 1,5 micrómetros.

- 50 D10 D50 y D90 representan la distribución del tamaño de las partículas y se refieren a la distribución del volumen de partícula por debajo del 10 %, por debajo del 50 % y por debajo del 90 %, respectivamente, del total de partículas presentes en la muestra. Como entenderán los expertos en la materia, la distribución del tamaño de las partículas se mide generalmente usando difracción láser. En la presente solicitud la distribución del tamaño de las partículas se determinó usando un difractor láser Malvern[®] MasterSizer 2000.

La tetraciclina puede ser minociclina o doxiciclina, o una sal, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma. La concentración de la minociclina en la composición puede ser de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 10 % (en peso) de la composición total. La minociclina puede estar en cualquier forma adecuada, siendo una forma preferida la base libre de minociclina cristalina.

- 5 Una ventaja de la presente formulación es su estabilidad en comparación con formulaciones de la técnica anterior, particularmente con respecto a la decoloración con el paso del tiempo y la cantidad de impurezas, incluidos productos de descomposición del material activo, tales como 4-epi-minociclina. Las formulaciones de la invención son estables durante al menos 1 año (con respecto a las características anteriores) a temperatura ambiente (25 °C).

- 10 La formulación en suspensión tópica que incluye minociclina tiene preferentemente una concentración de 4-epi-minociclina que no es superior al 4 % después del almacenamiento durante 6 meses en condiciones de estabilidad en tiempo real (25 °C /60 % de humedad relativa (HR)) y aceleradas (40 °C/75 % HR), determinada mediante análisis por HPLC. O la formulación en suspensión tópica que incluye minociclina tiene una concentración de 4-epi-minociclina en la formulación en suspensión de minociclina cuando se almacena a 40 °C /75 % HR durante un mes que da como resultado menos del 3 % de 4-epi-minociclina, determinada mediante análisis por HPLC.
- 15 Preferentemente, la formulación en suspensión tópica que incluye minociclina tiene una concentración de 4-epi-minociclina en la formulación en suspensión de minociclina cuando se almacena a 40 °C /75 % HR durante tres meses que da como resultado menos del 4 % de 4-epi- minociclina, determinada mediante análisis por HPLC. Además, la formulación en suspensión tópica que incluye minociclina puede tener una concentración no superior al 4 % de 4-epi-minociclina después del almacenamiento durante 12 meses en condiciones de estabilidad en tiempo real
- 20 (25 °C /60 % HR), determinada mediante análisis por HPLC. Los porcentajes expresados anteriormente son en peso de la minociclina.

- En la formulación en suspensión tópica, el medio líquido puede ser un medio líquido no comedogénico. El medio líquido no comedogénico puede ser uno o más de un aceite mineral, un aceite mineral, un aceite mínimamente comedogénico y un aceite no comedogénico adicional. El medio líquido no comedogénico puede ser, por ejemplo,
- 25 un aceite mineral.

- El medio líquido no comedogénico se caracteriza por (a) obtener como resultado que se disuelva menos del 5 % del principio activo tetraciclina en el medio a temperatura ambiente después de 2 horas, medido por HPLC y/o (b) obtener como resultado menos del 4 % de 4-epi-minociclina (cuando se usa minociclina como principio activo) cuando se almacena durante 1 mes a temperatura ambiente, medido por HPLC. Preferentemente, el aceite mineral constituye aproximadamente del 70 % a aproximadamente el 90 % en peso de la formulación en suspensión. O el aceite mineral puede constituir al menos el 90 % de la formulación en suspensión. O el aceite mineral constituye al menos el 70 % de la formulación en suspensión.
- 30

- El agente gelificante de hidrocarburo polimérico puede ser cualquier agente gelificante adecuado y es preferentemente Versagel®M (200, 500, 750 o 1600), que está comercializado, o un gel que comprende un aceite y uno o más polímeros gelificantes.
- 35

La formulación en suspensión tópica puede estar exenta de un agente potenciador de la penetración en la piel o un excipiente que actúa principalmente o únicamente como potenciador de la penetración en la piel. En un aspecto preferido, la formulación de la invención está exenta de miristato de isopropilo.

- La formulación está preferentemente exenta de un compuesto que da como resultado la disolución del principio activo tetraciclina. El compuesto que se obtiene como resultado en disolución del principio activo tetraciclina puede incluir uno o más de agua, disolventes hidrófilos y ésteres emolientes.
- 40

El medio o vehículo líquido puede ser una combinación de medio o vehículo no comedogénico y un medio o vehículo comedogénico, estando presente el medio o vehículo no comedogénico en una cantidad superior a la del medio o vehículo comedogénico.

- La formulación en suspensión tópica preferentemente no es una espuma y preferentemente tampoco es espumante. Está preferentemente exenta de un coadyuvante espumante. La formulación de la invención está preferentemente exenta de propelente.
- 45

La composición en suspensión de uso tópico puede incluir además uno o más de un agente protector solar, una fragancia y un colorante o tinte.

- En un aspecto preferido de la invención, la formulación está exenta de agentes espesantes de silicona, en particular exenta de agentes espesantes de silicona hidrófobos no higroscópicos.
- 50

- La formulación en suspensión tópica puede usarse en un procedimiento de tratamiento de una infección o una inflamación de la piel, pudiendo incluir el procedimiento administrar por vía tópica a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento una de las formulaciones de suspensión desveladas en el presente documento. La enfermedad puede caracterizarse por ser acné o rosácea.
- 55

La formulación en suspensión tópica puede usarse en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección oftálmica, comprendiendo el procedimiento administrar por vía tópica a la superficie del ojo de un sujeto con necesidad de dicho tratamiento una de las formulaciones en suspensión desveladas en el presente documento.

5 En otra realización, la formulación en suspensión tópica puede consistir esencialmente en una cantidad farmacéuticamente efectiva de minociclina o una sal, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, un medio líquido no comedogénico que no disuelve o que disuelve mínimamente la tetraciclina y un agente gelificante para espesar la composición y opcionalmente uno o más de 4-epi-minociclina, colorantes, tintes, fragancias y un material protector solar. La formulación puede incluir una o más de las características descritas anteriormente o que se describen en el presente documento.

10 La formulación en suspensión tópica puede consistir en una cantidad farmacéuticamente efectiva de minociclina o una sal, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, un medio líquido no comedogénico que no disuelve o que disuelve mínimamente minociclina y un agente gelificante para espesar la composición. La formulación puede incluir una o más de las características descritas anteriormente o que se describen en el presente documento.

15 La formulación en suspensión tópica puede consistir en una cantidad farmacéuticamente efectiva de minociclina o una sal, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, un medio líquido no comedogénico que no disuelve o que disuelve mínimamente la tetraciclina y un agente gelificante para espesar la composición y 4-epi-minociclina, y opcionalmente uno o más de un medio líquido comedogénico presente en una cantidad inferior a la del medio líquido no comedogénico, colorantes, tintes, fragancias y materiales protectores solares. La formulación
20 puede incluir una o más de las características descritas anteriormente o que se describen en el presente documento.

En otro aspecto general, se proporciona una composición en suspensión de minociclina de uso tópico para el tratamiento de un individuo que sufre acné vulgaris. La composición consiste esencialmente en una cantidad farmacéuticamente efectiva de minociclina o una sal, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, un medio líquido que no disuelve o que disuelve mínimamente la tetraciclina y un agente gelificante para espesar la
25 composición. El medio líquido se caracteriza por (a) obtener como resultado que se disuelva menos del 5 % del principio activo tetraciclina en el medio a temperatura ambiente después de 2 horas y/o (b) obtener como resultado menos del 4 % de 4-epi-minociclina (cuando se usa minociclina como principio activo) cuando se almacena durante 1 mes a temperatura ambiente. La formulación puede incluir una o más de las características descritas anteriormente o que se describen en el presente documento.

30 En otro aspecto general se proporciona una composición de minociclina tópica para tratar acné vulgaris. La composición consiste esencialmente en una cantidad farmacéuticamente efectiva de minociclina o una sal, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, un medio líquido hidrófobo que no disuelve o que disuelve mínimamente minociclina y un agente gelificante de hidrocarburo polimérico para espesar la composición. Preferentemente, la composición contiene menos del 4 % de 4-epi-minociclina después del almacenamiento durante
35 6 meses en condiciones de estabilidad en tiempo real (25 °C/60 % HR) y aceleradas (40 °C/75 % HR), determinado mediante análisis por HPLC. El agente vehículo puede incluir un disolvente hidrófobo que puede mantener minociclina en forma suspendida de modo que la solubilidad de minociclina en forma suspendida no es superior al 5 %. El medio líquido hidrófobo se caracteriza por (a) obtener como resultado que se disuelva menos del 5 % del principio activo tetraciclina en el medio a temperatura ambiente después de 2 horas, determinado por HPLC y/o (b)
40 obtener como resultado menos del 4 % de 4-epi-minociclina (cuando se usa minociclina como principio activo) cuando se almacena durante 1 mes a temperatura ambiente, determinado por HPLC.

En otro aspecto general, la invención se refiere a una formulación en suspensión tópica que incluye una tetraciclina o una sal, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, un medio líquido hidrófobo no comedogénico y un agente gelificante de hidrocarburo polimérico. La tetraciclina, o sus sales farmacéuticamente
45 aceptables, hidratos o polimorfos está en una forma suspendida dentro de la formulación. El medio líquido hidrófobo no comedogénico no disuelve o disuelve sustancialmente mínimamente la tetraciclina. El agente gelificante de hidrocarburo polimérico espesa la suspensión.

La formulación en suspensión tópica puede incluir una o más de las características que se describen en el presente documento.

50 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a una formulación en suspensión de tetraciclina para la administración tópica que comprende un compuesto activo que pertenece a la clase de compuestos de la tetraciclina, o una sal, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, estabilizada sustancialmente como una suspensión en un medio líquido apropiado en el que la tetraciclina no tiene solubilidad, o la presenta de forma mínima, y que es
55 adecuada para la aplicación tópica a seres humanos con necesidad de un tratamiento para una infección o una inflamación o una enfermedad dermatológica u oftálmica. El medio de suspensión está comprendido preferentemente por un líquido no comedogénico, adecuado para su aplicación tópica y, por ejemplo, se selecciona de la lista de la Guía de Principios Ingredientes Inactivos de la FDA de los Estados Unidos. En una realización

particularmente preferida, el medio de suspensión se selecciona de aceites minerales o aceites similares. En una realización más preferida, el medio de suspensión se mezcla con un agente gelificante que comprende un aceite mineral gelificado, tal como Versagel®M, comercializado, (Versagel®M750, por ejemplo, contiene una mezcla de aceite mineral blanco (90-100 %) + copolímero de etileno/propileno/estireno (2,5-10 %) + copolímero de butileno/etileno/estireno (1-2,5 %) y butilhidroxitolueno (< 0,1 %).

Un ingrediente comedogénico se define de forma diversa como un ingrediente que (a) tiende a obstruir poros, especialmente mediante la formación de puntos negros y (b) tiende a producir o a agravar el acné. En la bibliografía se describe que los excipientes comedogénicos pueden variar en su comedogenicidad, siendo algunos excipientes muy comedogénicos, algunos moderadamente comedogénicos y otros levemente comedogénicos. Tal como se usa en el presente documento, un ingrediente no comedogénico es uno que no tiende a obstruir poros ni produce ni agrava el acné.

En un aspecto, la presente invención se refiere a una formulación tópica de una clase de compuestos de la tetraciclina que comprende al menos una tetraciclina o una sal o hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma estabilizada como una suspensión en un medio apropiado en el cual la tetraciclina tiene una solubilidad sustancialmente mínima, o no tiene ninguna, y que es adecuada para la aplicación tópica a seres humanos con necesidad de un tratamiento de una infección o una inflamación o una enfermedad oftálmica. Preferentemente, la clase de compuestos de la tetraciclina incluye minociclina y doxiciclina. Más preferentemente, la tetraciclina es específicamente minociclina o una sal, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma. En un aspecto preferido, el medio de suspensión está comprendido por un medio líquido no comedogénico, adecuado para la aplicación tópica y que se selecciona preferentemente de la lista de la Guía de Ingredientes Inactivos de la FDA de los Estados Unidos. De forma particularmente preferente, el medio de suspensión se selecciona de aceites minerales o aceites similares. El medio de suspensión puede mezclarse con un agente gelificante que comprende un aceite mineral gelificado, tal como Versagel®M, comercializado, (una mezcla de aceite mineral blanco + copolímero de etileno/propileno/estireno + copolímero de butileno/etileno/estireno + butilhidroxitolueno como un antioxidante opcional).

La presente invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de enfermedades dermatológicas u oftálmicas administrando la formulación en suspensión de tetraciclina a seres humanos o animales con necesidad de dicho tratamiento. En un aspecto, la formulación en suspensión de tetraciclina se administra dos veces al día a sujetos con necesidad de dicho tratamiento. En otro aspecto, la formulación en suspensión se administra una vez al día por la noche antes de acostarse a los pacientes con necesidad de dicho tratamiento. Como alternativa, la formulación en suspensión se administra por la noche antes de acostarse seguido por la administración tópica de peróxido de benzoílo por la mañana a un paciente con necesidad de dicho tratamiento. O la clase de compuestos de la tetraciclina se combina con agentes activos anti-acné adicionales tales como la clase de compuestos de los retinoides, en una formulación en suspensión. En otro aspecto más, la clase de compuestos de la tetraciclina se combina con un protector solar en una formulación en suspensión.

La formulación en suspensión de tetraciclina puede consistir en el principio activo tetraciclina, el medio líquido no comedogénico y el agente gelificante. El principio activo tetraciclina puede ser, por ejemplo, minociclina o doxiciclina o una sal, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de las mismas. El medio líquido no comedogénico puede ser un aceite mineral. El agente gelificante puede ser un aceite mineral gelificado o uno o más polímeros gelificantes. Se entiende que una composición que consiste en el principio activo tetraciclina, el medio líquido no comedogénico y el agente gelificante pueden incluir con el paso del tiempo algún producto de degradación del principio activo tetraciclina. Así, en otro aspecto, la composición puede consistir en el principio activo tetraciclina, el medio líquido no comedogénico, el agente gelificante y algún producto de degradación del principio activo tetraciclina. Se entiende también que una composición que consiste en el principio activo tetraciclina, el medio líquido no comedogénico y el agente gelificante pueden incluir también un medio líquido comedogénico presente en una cantidad que no tiene como resultado efectos comedogénicos mensurables o perceptibles en individuos que usen la formulación con el agente comedogénico presente. Como se ha explicado anteriormente, a lo largo del tiempo la formulación puede incluir algún producto de degradación del principio activo tetraciclina. Por lo tanto, la composición puede consistir en el principio activo tetraciclina, el medio líquido no comedogénico, el agente gelificante, una cantidad de medio líquido comedogénico y algún producto de degradación del principio activo tetraciclina.

La formulación en suspensión de tetraciclina puede consistir esencialmente en el principio activo tetraciclina, el medio líquido no comedogénico para que actúe como vehículo del principio activo tetraciclina en forma de una suspensión y el agente gelificante para espesar la composición. El principio activo tetraciclina puede ser, por ejemplo, minociclina o doxiciclina o una sal, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de las mismas. El medio líquido no comedogénico puede ser un aceite mineral. El agente gelificante puede ser un aceite mineral gelificado o uno o más polímeros gelificantes. Se entenderá que la formulación en suspensión de tetraciclina que consiste esencialmente en el principio activo tetraciclina, el medio líquido no comedogénico para que actúe como vehículo del principio activo tetraciclina en forma de una suspensión y el agente gelificante para espesar la composición, puede incluir además ingredientes adicionales no destinados a actuar como vehículo o como agente espesante. Por ejemplo, la composición puede incluir adicionalmente colorantes, tintes, fragancias y materiales protectores solares. Los ejemplos de agentes protectores solares que pueden usarse incluyen óxido de cinc, dióxido

de titanio, benzofenonas tales como avobenzona, oxibenzona y dioxibenzona; salicilato de octilo; octocrileno y ácido aminobenzoico.

5 La formulación en suspensión de tetraciclina puede consistir esencialmente en el principio activo tetraciclina, el medio líquido no comedogénico para que actúe como vehículo del principio activo tetraciclina en forma de una suspensión, una pequeña cantidad de un medio líquido comedogénico para que actúe como vehículo del principio activo tetraciclina y el agente gelificante para espesar la composición. El ingrediente activo tetraciclina puede ser, por ejemplo, minociclina o doxiciclina o una sal, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de las mismas. El medio líquido no comedogénico puede ser un aceite mineral. El agente gelificante puede ser un aceite mineral gelificado o uno o más polímeros gelificantes. Se entenderá que la formulación en suspensión de tetraciclina que
10 consiste esencialmente en el principio activo tetraciclina, el medio líquido no comedogénico para que actúe como vehículo del principio activo tetraciclina en forma de una suspensión, el medio líquido comedogénico para que actúe como vehículo del principio activo tetraciclina y el agente gelificante para espesar la composición, puede incluir además ingredientes adicionales que no están destinados a actuar como vehículo o como agente espesante. Por ejemplo, la composición puede incluir adicionalmente colorantes, tintes, fragancias y materiales protectores solares. Los ejemplos de agentes protectores solares que pueden usarse incluyen óxido de cinc, dióxido de titanio, benzofenonas tales como avobenzona, oxibenzona y dioxibenzona; salicilato de octilo; octocrileno y ácido aminobenzoico. La composición que consiste esencialmente en el principio activo tetraciclina, el medio líquido no comedogénico para que actúe como vehículo del principio activo tetraciclina en forma de una suspensión, el medio líquido comedogénico para que actúe como vehículo del principio activo tetraciclina en forma de una suspensión y el agente gelificante para espesar la composición, puede incluir además el producto de degradación 4-epi-minociclina.
20

La formulación en suspensión de tetraciclina de la invención contiene al menos una tetraciclina o una sal o hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, estabilizada sustancialmente como suspensión, determinada mediante análisis por HPLC de las muestras almacenadas en condiciones de estabilidad en tiempo real (25 °C /60 % HR) y aceleradas (40 °C/75 % HR). Preferentemente, al menos el 90 % del compuesto activo tetraciclina se mantiene después de 6 meses de almacenamiento en condiciones de estabilidad en tiempo real y aceleradas, como se ha descrito anteriormente. Más preferentemente, al menos el 90 % del compuesto activo tetraciclina se mantiene después de 12 meses de almacenamiento en condiciones de estabilidad en tiempo real y aceleradas, tal como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, cuando la suspensión de tetraciclina contiene minociclina como tetraciclina activa, la estabilización también se determina mediante los niveles de 4-epi-minociclina, determinados por análisis por HPLC. Preferentemente, la formulación en suspensión de minociclina no contiene más del 6 % de 4-epi-minociclina después del almacenamiento durante 6 meses en condiciones de estabilidad en tiempo real o aceleradas, tal como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, la formulación en suspensión de minociclina no contiene más del 5 % de 4-epi-minociclina después del almacenamiento durante 6 meses en condiciones de estabilidad en tiempo real o aceleradas, tal como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, la formulación en suspensión de minociclina no contiene más del 4 % de 4-epi-minociclina después del almacenamiento durante 6 meses en condiciones de estabilidad en tiempo real o aceleradas, tal como se ha descrito anteriormente. Más preferentemente, la formulación en suspensión de minociclina no contiene más del 3 % de 4-epi-minociclina después del almacenamiento durante 6 meses en condiciones de estabilidad en tiempo real o aceleradas, tal como se ha descrito anteriormente. Aún más preferentemente, la formulación en suspensión de minociclina no contiene más del 4 % de 4-epi-minociclina después del almacenamiento durante 12 meses en condiciones de estabilidad en tiempo real, tal como se ha descrito anteriormente.
25
30
35
40

La formulación en suspensión de la invención puede contener del 0,01 % al 20 % (peso a peso) del compuesto activo tetraciclina. Preferentemente, la formulación en suspensión contiene del 0,05 % al 10 % (peso a peso) del compuesto activo tetraciclina.

45 La formulación en suspensión de tetraciclina se refiere a una formulación que contiene de forma adecuada menos del 5 % (peso a peso) de la tetraciclina activa disuelta. Preferentemente, la formulación en suspensión de tetraciclina contiene menos del 1 % (peso a peso) de la tetraciclina activa disuelta. Más preferentemente, la formulación en suspensión de tetraciclina contiene menos del 0,5 % (peso a peso) de la tetraciclina activa disuelta. La cantidad de principio activo disuelto se determina por análisis por HPLC.

50 La formulación en suspensión de la invención comprende preferentemente un tamaño de partícula de la tetraciclina activa específico. Preferentemente, el tamaño de partícula de la tetraciclina activa suspendida es inferior o igual a 20 micrómetros. En un aspecto preferido, el 90 % de las partículas de tetraciclina suspendidas tiene un tamaño inferior a 10 micrómetros. Preferentemente, el tamaño de partícula varía de aproximadamente 2 micrómetros a aproximadamente 10 micrómetros, más preferentemente de aproximadamente 3 micrómetros a aproximadamente 8 micrómetros, como un intervalo para la penetración óptima del principio activo tetraciclina en la piel. Para un tamaño de partícula superior a aproximadamente 8 a 10 micrómetros se cree que la penetración en la piel es muy pequeña y que para un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 2 a 3 micrómetros podría haber demasiada penetración en la piel, de modo que los niveles en sangre de minociclina serían superiores a los deseados. Además, si el tamaño de partícula es demasiado pequeño, existen más probabilidades de que parte del principio activo tetraciclina pueda disolverse y sea objeto de degradación. Por lo tanto, preferentemente, el valor de D90 puede ser un valor que sea de aproximadamente 2 micrómetros a aproximadamente 10 micrómetros. Por consiguiente, el D90 puede ser 2 micrómetros, 3 micrómetros, 4 micrómetros, 5 micrómetros, 6 micrómetros, 7 micrómetros, 8 micrómetros, 9
60

micrómetros o 10 micrómetros. Un factor importante en la selección del tamaño de partícula es que una cantidad suficiente de las partículas sea de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 micrómetros para penetrar suficientemente en la piel.

- 5 Las formulaciones se prepararon usando dos lotes de principio activo minociclina de diferentes distribuciones de tamaño de partícula. Se cree que ambos lotes son adecuados para su uso como el principio activo minociclina en una formulación en suspensión tópica de acuerdo con la invención. Las distribuciones del tamaño de las partículas fueron las siguientes:

Tamaño de partícula Parámetro	Lote 1 (Sublote -00079) (micrómetros)	Lote 2 (Sublote -00002) (micrómetros)
D90	8,94	4,51
D50	4,15	2,00

- 10 Los inventores han fabricado formulaciones de acuerdo con el Ejemplo 1 usando los dos lotes de ingrediente minociclina descritos anteriormente. Los parámetros del tamaño de las partículas medidos usando un analizador Malvern Mastersizer 2000 después del almacenamiento durante los periodos de tiempo indicados se proporcionan a continuación:

Tamaño de partícula Parámetro	Formulación en suspensión con el lote 1 de minociclina (sublote 3663- 46) después de aproximadamente un año de almacenamiento a 25 °C/60 % HR	Formulación en suspensión con el lote 2 de minociclina (sublote 3663- 65) después de aproximadamente 3 meses de almacenamiento a temperatura ambiente (micrómetros)
D90	9,72	3,68
D50	4,57	2,01
D10	1,35	0,95

- 15 Los datos anteriores indican que el tamaño de partícula de la minociclina es sustancialmente el mismo durante la formulación y después del almacenamiento.

- 20 Por lo tanto, en un aspecto de la invención, el principio activo tetraciclina tiene un valor de D90 que es un valor único de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 micrómetros. Por ejemplo, el D90 puede ser de 4 micrómetros, 5 micrómetros, 6 micrómetros, 7 micrómetros, 8 micrómetros, 9 micrómetros o 10 micrómetros, o valores fraccionados entre los mismos, como entenderá un experto. En otro aspecto de la invención, el principio activo tetraciclina tiene un valor de D90 que es un valor único de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 micrómetros y un valor de D50 que es un valor único de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros. En otro aspecto de la invención, el principio activo tetraciclina tiene un valor de D90 que es un valor único de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 micrómetros, un valor de D50 que es un valor único de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros y un valor de D10 que es un valor único de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 micrómetros.

- 25 La distribución del tamaño de las partículas descrita anteriormente debería entenderse que se refiere tanto al tamaño de partícula del principio activo usado en la formulación como al tamaño de partícula del principio activo presente en la formulación en suspensión. Por consiguiente, en la invención se pretende que esté incluida una aglomeración suelta de partículas con un tamaño de partícula D90, D50, D10 o general que se divida en las partículas cuando se agita o se formula, debido a que las partículas en la suspensión están dentro del tamaño de partícula descrito en el presente documento y se espera que proporcionen el efecto terapéutico deseado. Las partículas que se usan en la formulación pueden agitarse ligeramente para reducir cualquier aglomeración formada intencionadamente o no intencionadamente. El tamaño de partícula y la distribución del tamaño de las partículas de las partículas de tetraciclina pueden medirse usando un analizador Malvern Mastersizer. Esta medición puede realizarse en el principio activo antes de la formulación y en la propia formulación en suspensión.

- 35 Las tetraciclinas incluyen todos los compuestos relacionados de esta clase genérica de compuestos como bien sabrá un experto en la materia. Preferentemente, la tetraciclina es doxiciclina o minociclina, o hidratos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de las mismas. Más preferentemente, la tetraciclina activa se refiere a minociclina o sus sales, hidratos o polimorfos farmacéuticamente aceptables. La formulación en suspensión contiene preferentemente del 0,01 % al 20 % (peso a peso) del compuesto activo tetraciclina. Más preferentemente, la formulación en suspensión contiene del 0,05 % al 10 % (peso a peso) del compuesto activo tetraciclina. Aún más preferentemente, la formulación en suspensión contiene del 0,1 % al 10 % (peso a peso) de minociclina o hidratos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de las mismas.

La minociclina es poco soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol, prácticamente insoluble en cloroformo y en éter y soluble en soluciones de hidróxidos y carbonatos alcalinos. La minociclina es muy sensible y se debe

almacenar en recipientes estancos al aire y protegidos de la luz para evitar la degradación. La inestabilidad de la minociclina se ha descrito en el documento US 20130064777, al que puede hacerse referencia para más detalles sobre la selección de excipientes para su uso con tetraciclinas, donde se describe un estudio de compatibilidad en el que se demuestra que emolientes y ceras eran compatibles con minociclina. El documento US 20130064777 también describe que todos los alcoholes grasos, así como algunos ácidos grasos (tales como ácido esteárico, ácido oleico, ácido palmítico), tensioactivos (ésteres de ácidos grasos de sacarosa, aunque no todos ellos disueltos en aceite) y algunos aditivos (aerosil y mentol) eran compatibles con minociclina. Se describe que el ácido isoesteárico, Ethocel™ y los polisorbatos de dióxido de titanio, ésteres de sorbitán (Span®), polioxi-etilenoalquiléteres (Brij™), estearatos de PEG (Myrj™) no eran compatibles con minociclina. La publicación también describe que la adición de agua provocaba la degradación rápida de minociclina, no evitando dicha degradación la adición de antioxidantes (alfa-tocoferol, BHA/BHT y galato de propilo). La publicación concluye que los excipientes compatibles se vuelven incompatibles en presencia de agua y que la adición de antioxidantes no remedia este resultado.

La presente invención se refiere al uso de un medio líquido no comedogénico que no solubiliza la clase de compuestos de tetraciclina para la preparación de una formulación en suspensión. Preferentemente, el medio líquido no comedogénico para la formulación en suspensión se refiere a aceite mineral, aceite mineral ligero, otros aceites no comedogénicos y aceites mínimamente comedogénicos. En un aspecto preferido, el medio líquido no comedogénico para la formulación en suspensión se refiere a un aceite mineral. En un aspecto preferido, la formulación en suspensión de tetraciclina contiene del 70 % al 90 % de aceite mineral. En un aspecto más preferido, la formulación en suspensión de tetraciclina contiene aproximadamente el 90 % de aceite mineral. El aceite mineral puede estar constituido por una combinación del propio aceite mineral y aceite mineral que sea un componente de un segundo componente, tal como un agente gelificante en forma del gel de hidrocarburo polimérico.

Preferentemente, el agente gelificante de hidrocarburo polimérico es una mezcla de un aceite mineral y uno o más copolímeros basados en uno o más monómeros seleccionados de monómeros de alqueno, particularmente monómeros de alqueno C₁-C₁₀, o C₁ a C₆ o C₂ a C₄, y monómeros de fenilalqueno, particularmente monómeros de fenilalqueno C₁-C₁₀, o C₁ a C₆, o C₂ a C₄, o es un gel que comprende un aceite y uno o más polímeros gelificantes.

Los, uno o más, copolímeros pueden comprender un copolímero de etileno/propileno/estireno y/o los, uno o más, copolímeros pueden comprender un copolímero de butileno/etileno/estireno.

La formulación en suspensión puede comprender además un antioxidante, particularmente butilhidroxitolueno.

En un aspecto preferido, el agente gelificante polimérico comprende copolímero de etileno/propileno/estireno y copolímero de butileno/etileno/estireno y butilhidroxitolueno como un antioxidante opcional.

Preferentemente, el agente gelificante comprende un gel de hidrocarburo polimérico tal como Versagel®M, comercializado, (Versagel contiene una mezcla de aceite mineral blanco (90 - 100 %) + copolímero de etileno/propileno/estireno (2,5-10 %) + copolímero de butileno/etileno/estireno (1-2,5 %)) o agentes gelificantes similares. Sorprendentemente, no se observó ningún agregado del compuesto activo tetraciclina a lo largo de un periodo de aproximadamente un año con el uso de un tamaño de partícula específico de la tetraciclina activa, tal como se ha descrito anteriormente.

Otros medios líquidos no comedogénico pueden elegirse en vez de, o además de, un aceite mineral. Los medios líquidos no comedogénicos se seleccionan en función de su capacidad para mantener la tetraciclina en suspensión, es decir, el líquido no comedogénico solubiliza mínimamente o no solubiliza el compuesto de tetraciclina. Seleccionando un medio líquido que solubiliza mínimamente o no solubiliza el compuesto de tetraciclina, la estabilidad del compuesto de tetraciclina se mejora. El procedimiento para determinar si un medio líquido particular solubiliza mínimamente o no, o no solubiliza el compuesto de tetraciclina, es bien conocido. Específicamente, un medio líquido adecuado se selecciona (1) analizando la solubilidad del agente activo tetraciclina en diversos disolventes de medios líquidos, (2) identificando aquellos que no solubilizan o solubilizan mínimamente el agente activo tetraciclina, seguido por (3) inclusión en la composición de dichos disolventes de medios líquidos que no solubilizan o solubilizan mínimamente el agente activo. Preferentemente, el compuesto tetraciclina es completamente insoluble o mínimamente soluble en la composición que incluye el medio líquido. Ejemplos de medio líquido adecuado incluyen aceite mineral, aceite de parafina, ácidos grasos tales como aceite de ricino, aceite de cacahuete, aceite de girasol, aceite mineral ligero, escualano, triglicéridos, monoésteres y diésteres, aceite de coco fraccionado y aceite de silicona. Debería entenderse que el protocolo de análisis anterior para los medios líquidos no comedogénicos puede aplicarse para determinar si un medio líquido mínimamente comedogénico sería adecuado con respecto al grado de solubilidad del ingrediente tetraciclina en el medio.

En particular, el medio líquido no comedogénico puede incluir cualquier medio líquido que (a) se obtenga como resultado que se disuelva menos del 5 % del principio activo tetraciclina en el medio a temperatura ambiente después de 2 horas y/o (b) se obtenga como resultado menos del 4 % de 4-epi-minociclina (cuando se usa minociclina como principio activo) cuando se almacena durante 1 mes a temperatura ambiente. Debería entenderse que la especificación de análisis anterior para el medio líquido no comedogénico puede aplicarse para determinar si un medio líquido mínimamente comedogénico sería adecuado con respecto al grado de solubilidad del ingrediente tetraciclina en el medio y la formación de la 4-epi-minociclina.

Además de incluir excipientes de medio líquido no comedogénico, debería entenderse que la formulación también puede incluir excipientes de medio líquido comedogénico. Por ejemplo, se ha descrito que pueden incluirse excipientes levemente comedogénicos en una formulación y estos no crean un problema cuando se usan en concentraciones diluidas. Dichos excipientes levemente comedogénicos incluyen aceite de aguacate, aceite de maíz, rojo ácido número 4, 6, 7 o 8, estearato de glicerilo, lanolina, alcohol de lanolina, alcohol de laurilo y aceite de cártamo. Evidentemente, en la formulación puede usarse otro medio líquido comedogénico que tenga una clasificación comedogénica de alta a media lo suficientemente pequeña como para no provocar acné.

Un objetivo de la invención es prevenir una degradación significativa del principio activo tetraciclina que ocurre cuando el compuesto está en solución. Para evitar esta categoría de degradación, las formulaciones generalmente no incluyen agua, disolventes hidrófilos o ésteres emolientes. Las formulaciones, por lo tanto, pueden caracterizarse como exentas de agua y/o exentas de un disolvente hidrófilo y/o exentas de un éster emoliente en una cantidad suficiente como para provocar la solubilización de la tetraciclina o la degradación de la tetraciclina.

Las formulaciones también pueden caracterizarse como exentas de un agente potenciador de la penetración en la piel o un excipiente que actúe principalmente o únicamente como potenciador de la penetración en la piel. En particular, la formulación está exenta de un potenciador de la penetración en una cantidad que provoque que la tetraciclina penetre en la circulación sanguínea en un nivel no deseable. En otras palabras, la formulación puede incluir un excipiente que actúe mínimamente como un potenciador de la penetración, pero que esté presente principalmente para otro fin, por ejemplo para espesar la formulación, o como un vehículo, siempre que el potenciador de la penetración no provoque que la tetraciclina esté presente en la circulación sanguínea en un nivel no deseable.

Ejemplo 1

Se preparó una formulación en suspensión de tetraciclina para la administración tópica usando los ingredientes que se enumeran en la siguiente tabla.

Tabla 1	
Ingrediente	% (peso/peso)
Minociclina base libre (cristalina)	1
Aceite mineral	30
Versagel® M-750	69

Se añadió base libre de minociclina cristalina (que tiene la distribución de tamaño de partículas deseada) al aceite mineral y la mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Se añadió después Versagel® M-750 lentamente y la suspensión se agitó durante otros 30 minutos.

La formulación en suspensión tal como se ha descrito anteriormente se preparó a diferentes escalas (1 kg y 5 kg) y con diferentes concentraciones de minociclina. La homogeneidad de la suspensión se confirmó mediante análisis por HPLC de múltiples muestras extraídas de localizaciones diferentes del recipiente de mezclado. Para determinar la compatibilidad con el envase, la formulación en suspensión del ejemplo 1 se envasó en recipientes de vidrio y tubos de aluminio y laminados apropiados para el envase de formulaciones de uso tópico. Las muestras de la formulación en suspensión se almacenaron para los estudios de estabilidad en tiempo real y en condiciones aceleradas de acuerdo con las directrices de almacenamiento para determinar la estabilidad de la ICH. Para determinar la minociclina y las sustancias relacionadas se usó el procedimiento de HPLC de la USP. El análisis del tamaño de las partículas de la formulación en suspensión después de aproximadamente un año a 25 °C/40 % HR no mostró aglomeración ni cambios en comparación con la distribución del tamaño de las partículas del principio activo minociclina de partida.

Ejemplo 2

Una formulación en suspensión de tetraciclina para la administración tópica se preparó usando los ingredientes que se enumeran en la siguiente tabla 2.

Tabla 2	
Ingrediente	% (peso/peso)
Minociclina base libre (cristalina)	1
Triglicéridos cáprico/caprílico	15
Versagel® M-750	84

5 Se añadió base libre de minociclina cristalina (que tiene la distribución de tamaño de partículas deseada) a triglicéridos cápricos y la mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Se añadió después Versagel® M-750 lentamente y la suspensión se agitó durante otros 30 minutos. Las muestras de la formulación en suspensión se analizaron para determinar la estabilidad a 25 y 40 grados Celsius a lo largo de un periodo de tres meses. Para determinar la minociclina y las sustancias relacionadas se usó el procedimiento de HPLC de la USP. Las muestras de formulación en suspensión se disolvieron primero en THF antes de las diluciones para los análisis por HPLC.

A continuación se describen como ejemplos realizaciones específicas de la invención. Estos ejemplos son solo ilustrativos y no deberían considerarse de ningún modo que limitan el alcance de la presente invención.

Estudios de estabilidad

10 La estabilidad de las formulaciones en suspensión de minociclina preparadas en los ejemplos 1 y 2 se analizó determinando la minociclina y la 4-epi-minociclina. Las muestras del ejemplo 1 mostraron que la minociclina permanece estable a lo largo de un periodo de seis meses a 40 °C, mientras que las muestras del ejemplo 2 mostraron un cambio de color, lo que indica la formación de productos de degradación. Además, las muestras del ejemplo 2 mostraron sedimentación después de 3 meses a 40 °C. La medida de la epimerización en C-4 de la minociclina es una de las principales impurezas que indica estabilidad; las muestras del ejemplo 1 mostraron menos del 1 % de 4-epi-minociclina durante un periodo de seis meses a 40 °C.

20 La formulación en suspensión de minociclina del ejemplo 1 se envasó en tubos de aluminio y laminados para los estudios de estabilidad y de compatibilidad con el envase de acuerdo con los protocolos de estabilidad de la ICH (Tabla 3). La formulación en suspensión mostró una estabilidad excelente a lo largo de un periodo de seis meses en condiciones aceleradas (40° C/75 % HR) y a lo largo de un año en condiciones en tiempo real (25 °C/60 % HR). Estos estudios de estabilidad y de compatibilidad con el envase están actualmente en curso; a partir de los datos de estabilidad existentes, se prevé una vida útil de al menos dieciocho meses para la suspensión de minociclina descrita en el ejemplo 1.

Tabla 3				
Sublote 3663-46 (minociclina gel 1 %) – estudios de estabilidad y compatibilidad de la ICH				
Condición	Tiempo (Meses)	Minociclina % Declarado	4-Epi-minociclina Área %	Impurezas totales (incluyendo 4-epi)
25°C/60 % HR	0	98,48	0,14	0,30
	1	98,80	0,23	0,43
	3	99,00	0,33	0,54
	6	99,95	0,39	0,66
	9	98,05	0,46	0,73
	9 (Tubo de aluminio)	97,25	0,45	0,88
	12	98,36	0,39	0,60
	12 (Tubo de aluminio)	98,7	0,36	0,56
30°C /65 % HR	0	98,48	0,14	0,30
	1	No analizado		
	3	No analizado		
	6	97,65	0,51	1,30
	12	98,75	0,52	0,77
	12 (Tubo de aluminio)	97,90	0,38	0,61
40°C /75 % HR	0	98,48	0,14	0,30
	1	98,55	0,26	0,48
	3	98,70	0,34	0,58
	6	93,75	1,40	2,70
	6 (Tubo de aluminio)	97,15	0,42	0,73

Las muestras se almacenaron en tubos laminados, a menos que se especifique otra cosa.

Por lo tanto, en un aspecto de la invención, una formulación en suspensión de minociclina cuando se almacena a 40 °C/75 % HR durante un mes da como resultado menos del 0,3 % de 4-epi-minociclina. En otro aspecto de la invención, una formulación en suspensión de minociclina cuando se almacena a 40 °C/75 % HR durante un mes da como resultado menos del 0,26 % de 4-epi-minociclina. En otro aspecto de la invención, una formulación en suspensión de minociclina cuando se almacena a 40 °C/75 % HR durante tres meses da como resultado menos del 0,4 % de 4-epi-minociclina. En otro aspecto de la invención, una formulación en suspensión de minociclina cuando se almacena a 40 °C/75 % HR durante tres meses da como resultado menos del 0,34 % de 4-epi-minociclina. En otro aspecto de la invención, una formulación en suspensión de minociclina cuando se almacena a 40 °C/75 % HR durante seis meses da como resultado menos del 2 % de 4-epi-minociclina. En otro aspecto de la invención, una formulación en suspensión de minociclina cuando se almacena a 40 °C/75 % HR durante seis meses da como resultado menos del 1,4 % de 4-epi-minociclina.

Debería entenderse que la medida de la 4-epi-minociclina se basa en la cantidad de minociclina presente inicialmente. Por lo tanto, si la cantidad de 4-epi-minociclina determinadas es del 0,5 %, ese valor es con respecto a la cantidad inicial de minociclina.

Los datos de impurezas descritos anteriormente se basan en un tamaño de lote pequeño. En la experiencia de los inventores, se espera que el nivel de 4-epi-minociclina aumente en lotes más grandes. Por ejemplo, los niveles iniciales de 0,14 % de la impureza 4-epiminociclina citados anteriormente serán probablemente superiores en lotes grandes, tales como los que se producen a escala comercial. Debido a que los requisitos de la Farmacopea para 4-epi-minociclina son inferiores al 6 %, la cantidad de 4-epi-minociclina en las formulaciones descritas en el presente documento debe ser inferior al 6 %.

Los datos anteriores muestran que la velocidad de formación de la 4-epi-minociclina parece tener lugar más rápidamente al principio que posteriormente. Sin desear quedar ligado a teoría alguna diferente de las observaciones anteriores, los inventores creen que la velocidad de formación de la 4-epi-minociclina es más rápida al principio que posteriormente debido a la solubilidad de la minociclina en la suspensión.

Como se desprende de los datos de estabilidad anteriores, las formulaciones de minociclina en suspensión tópicas tienen aproximadamente un 300 % más de la impureza 4-epi-minociclina después del almacenamiento de seis meses a un año a 25 °C/60 % HR y a 30 °C /65 % HR. Cuando se almacena a 40 °C /75 % HR durante 1-3 meses, la formulación tiene aproximadamente 100 % más, o del doble de la cantidad, de la impureza 4-epi-minociclina.

Los datos de impurezas descritos anteriormente se basan en un tamaño de lote pequeño. En la experiencia de los inventores, se espera que el nivel de 4-epi-minociclina aumente en lotes más grandes. Los requisitos de la Farmacopea para la 4-epi-minociclina son inferiores al 6 %, que se cree que es el valor máximo adecuado para la presencia de 4-epi-minociclina en la suspensión tópica de minociclina, aunque cualquier valor entre aproximadamente 3 % a aproximadamente 6 % es una especificación adecuada para el nivel máximo de 4-epi-minociclina.

35 Estudios de permeación

La formulación en suspensión de minociclina del ejemplo 1 anterior se evaluó *ex vivo* para determinar la permeación en la piel (celda de Franz y piel humana). La formulación en suspensión de minociclina descrita en el Ejemplo 1 (20 µl, gel en suspensión al 1 %) se aplicó a 2 cm² de superficie de piel y se estudió la permeación durante un período de 48 horas. Los resultados mostraron que aproximadamente existía cinco veces más minociclina presente en la epidermis y la dermis en comparación con la cámara receptora (aproximadamente 530 ng en la epidermis y la dermis frente a aproximadamente 100 ng en la cámara receptora), esto sugiere que la formulación de minociclina descrita en el Ejemplo 1, en administración tópica, da como resultado potencialmente a una exposición sistémica más reducida y concentraciones comparativamente más altas (que las sistémicas) en la epidermis y la dermis. En este estudio de permeación *ex vivo*, la mayor parte de la minociclina estaba sin absorber y se determinó en el lavado de superficie (Tabla 4).

Tabla 4: Distribución en donantes de piel Distribución de minociclina y aparición de 4-epi-minociclina en piel de torso humano <i>ex vivo</i> durante periodo de 48 horas a partir de una aplicación única de gel de minociclina al 1 %. Media ± EE, n = 3 donantes, como porcentaje de la dosis aplicada y masa total (µg/2-cm ²)	
Parámetro	Minociclina
Masa recuperada	
Receptor (µg)	0,096 ± 0,021
Dermis (µg)	0,023 ± 0,003
Epidermis (µg)	0,505 ± 0,037
Estrato córneo (µg)	0,024 ± 0,001
Lavado de superficie (µg)	165,36 ± 1,64

(continuación)

Tabla 4: Distribución en donantes de piel Distribución de minociclina y aparición de 4-epi-minociclina en piel de torso humano *ex vivo* durante periodo de 48 horas a partir de una aplicación única de gel de minociclina al 1 %. Media \pm EE, n = 3 donantes, como porcentaje de la dosis aplicada y masa total ($\mu\text{g}/2\text{-cm}^2$)

Parámetro	Minociclina
Porcentaje de dosis	
Receptor (%)	0,05 \pm 0,01
Dermis (%)	0,01 \pm 0,00
Epidermis (%)	0,25 \pm 0,02
Estrato córneo (%)	0,01 \pm 0,00
Lavado de superficie (%)	82,68 \pm 0,82
Recuperación total (%)	83,00 \pm 0,82

REIVINDICACIONES

1. Una formulación en suspensión tópica que comprende:

una tetraciclina, o una sal, un hidrato o un polimorfo farmacéuticamente aceptables de la misma en una forma suspendida dentro de la formulación;

5 un medio líquido que no disuelve o que disuelve sustancialmente mínimamente la tetraciclina y

un agente gelificante de hidrocarburo polimérico,

en la que el tamaño de partícula de la tetraciclina tiene un valor D90 de 2 micrómetros a 10 micrómetros.

2. Una formulación en suspensión tópica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la formulación está exenta de agentes espesantes de silicona hidrófobos, no higroscópicos.

10 3. La formulación en suspensión tópica de la reivindicación 1 o 2, que comprende uno o más de los siguientes:

(i) en la que la tetraciclina tiene un tamaño de partícula D90 que tiene un valor que es de 3 micrómetros a 8 micrómetros.

(ii) en la que la tetraciclina tiene un tamaño de partícula D90 que tiene un valor que es de 4 micrómetros a aproximadamente 10 micrómetros y un tamaño de partícula D50 que tiene un valor que es de 1 micrómetro a aproximadamente 5 micrómetros;

15 (iii) en la que la tetraciclina tiene un tamaño de partícula D90 que tiene un valor que es de 4 micrómetros a 10 micrómetros, un tamaño de partícula D50 que tiene un valor que es de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 5 micrómetros y un tamaño de partícula D10 que tiene un valor que es de 0,5 micrómetros a aproximadamente 1,5 micrómetros.

20 4. Una formulación en suspensión tópica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la tetraciclina es minociclina o doxiciclina, o una sal, hidratos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de las mismas, opcionalmente en la que la concentración de minociclina es de 0,05 % a aproximadamente 10 %.

5. Una formulación en suspensión tópica de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que la suspensión tópica comprende minociclina y comprende además uno o más de los siguientes:

25 (i) en la que la concentración de 4-epi-minociclina no es superior al 4 % después del almacenamiento durante 6 meses en condiciones de estabilidad en tiempo real (25 °C/60 % de humedad relativa (HR)) y aceleradas (40 °C/75 % HR), determinada mediante análisis por HPLC;

30 (ii) en la que la concentración de 4-epi-minociclina en la formulación en suspensión de minociclina cuando se almacena a 40 °C/75 % HR durante un mes da como resultado menos del 3 % de 4-epi-minociclina, determinada mediante análisis por HPLC;

(iii) en la que la concentración de 4-epi-minociclina en la formulación en suspensión de minociclina cuando se almacena a 40 °C/75 % HR durante tres meses da como resultado menos del 4 % de 4-epi-minociclina, determinada mediante análisis por HPLC;

35 (iv) en la que la concentración de 4-epi-minociclina no es superior al 4 % después del almacenamiento durante 12 meses en condiciones de estabilidad en tiempo real (25 °C/ 60 % HR), determinada mediante análisis por HPLC.

6. Una formulación en suspensión tópica de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el medio líquido es un medio líquido no comedogénico, que opcionalmente comprende cualquiera de los siguientes:

40 (i) en la que el medio líquido no comedogénico es uno o más de un aceite mineral, un aceite mineral ligero, un aceite mínimamente comedogénico y un aceite no comedogénico adicional;

(ii) en la que el medio líquido no comedogénico es aceite mineral.

7. Una formulación en suspensión tópica de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende uno o más de los siguientes:

45 (i) en la que el medio líquido no comedogénico se caracteriza por (a) dar como resultado que se disuelva menos del 5 % del principio activo tetraciclina en el medio a temperatura ambiente después de 2 horas, determinado por HPLC y/o (b) dar como resultado menos del 4 % de 4-epi-minociclina cuando se usa minociclina como el principio activo cuando se almacena durante 1 mes a temperatura ambiente, determinado por HPLC;

(ii) en la que el aceite mineral constituye al menos aproximadamente el 70 % de la formulación en suspensión;

50 (iii) en la que la formulación está exenta de un agente potenciador de la penetración en la piel o un excipiente que actúa principalmente o únicamente como un potenciador de la penetración en la piel;

(iv) en la que la formulación está exenta de un compuesto que da como resultado la disolución del principio activo tetraciclina, opcionalmente en la que el compuesto que da como resultado la disolución del principio activo tetraciclina comprende uno o más de agua, disolventes hidrófilos y ésteres emolientes;

55 (v) en la que el medio líquido comprende una mezcla de un medio no comedogénico y un medio comedogénico y el medio no comedogénico está presente en una cantidad mayor que el medio comedogénico;

(vi) en la que la composición consiste esencialmente en la cantidad farmacéuticamente efectiva de minociclina,

un medio líquido no comedogénico que no disuelve o disuelve mínimamente la tetraciclina y el agente gelificante de hidrocarburo polimérico para espesar la composición y opcionalmente uno o más de 4-epi-minociclina, colorantes, tintes, fragancias y un protector solar;

5 (vii) en la que la composición consiste en la cantidad farmacéuticamente efectiva de minociclina, un medio líquido no comedogénico que no disuelve o disuelve mínimamente la tetraciclina y el agente gelificante de hidrocarburo polimérico para espesar la composición;

10 (viii) en la que la composición consiste en una cantidad farmacéuticamente efectiva de minociclina, un medio líquido no comedogénico que no disuelve o disuelve mínimamente la tetraciclina, y un agente gelificante para espesar la composición y 4-epi-minociclina, y opcionalmente uno o más de un medio líquido comedogénico presente en una cantidad menor que el medio líquido no comedogénico, colorantes, tintes, fragancias y materiales protectores solares;

(ix) en la que la composición es no espumante y está exenta de un adyuvante espumante.

15 8. Una formulación en suspensión tópica de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el agente gelificante de hidrocarburo polimérico es una mezcla de un aceite mineral y uno o más copolímeros a base de uno o más monómeros seleccionados entre monómeros de alqueno, particularmente monómeros de alqueno C₁-C₁₀ o C₁ a C₆ o C₂ a C₄ y monómeros de fenilalqueno, particularmente monómeros de fenilalqueno C₁-C₁₀ o C₁ a C₆ o C₂ a C₄, o es un gel que comprende un aceite y uno o más polímeros gelificantes, opcionalmente en la que:

(i) la formulación en suspensión tópica comprende uno o más de los siguientes:

20 (a) el uno o más copolímeros comprende un copolímero de etileno/propileno/estireno;

(b) el uno o más copolímeros comprende un copolímero de butileno/etileno/estireno;

(c) la suspensión comprende además un antioxidante, particularmente hidroxitolueno butilado;

(ii) el agente gelificante polimérico comprende copolímero de etileno/propileno/estireno y copolímero de butileno/etileno/estireno e hidroxitolueno butilado como un antioxidante opcional.

25 9. Una formulación en suspensión de acuerdo con cualquier reivindicación anterior para su uso en el tratamiento de una infección o inflamación de la piel, opcionalmente en la que la infección o inflamación de la piel se caracteriza por ser acné o rosácea.

10. Una formulación en suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección oftálmica.

30 11. Una formulación en suspensión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la tetraciclina es la base libre de minociclina cristalina, que opcionalmente comprende además uno o más de un agente protector solar, una fragancia y un colorante o tinte.

35 12. Una formulación tópica en suspensión de minociclina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 11, que consiste esencialmente en una cantidad farmacéuticamente efectiva de minociclina, un medio líquido hidrófobo que no disuelve o disuelve mínimamente la tetraciclina, y un agente gelificante de hidrocarburo polimérico para espesar la composición, en la que:

40 el medio líquido hidrófobo se caracteriza por (a) obtener como resultado que se disuelva menos del 5 % del principio activo tetraciclina en el medio a temperatura ambiente después de 2 horas, determinado por HPLC, y/o (b) obtener como resultado menos del 4 % de 4-epi-minociclina (cuando se usa minociclina como principio activo) cuando se almacena durante 1 mes a temperatura ambiente, determinado por HPLC, para su uso en el tratamiento del acné vulgaris.

13. Una formulación en suspensión tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 11, en la que el medio líquido es no comedogénico e hidrófobo, y el agente gelificante de hidrocarburo polimérico espesa la suspensión.

45 14. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 11 y 13, para su uso como medicamento.

15. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 11 y 13, para su uso en cualquiera de los siguientes:

50 (i) tratar una infección o inflamación de la piel, opcionalmente en la que la infección o inflamación de la piel es acné o rosácea;

(ii) tratar una enfermedad o afección oftálmica.

16. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 11 y 13, o una formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 15 (i), que comprende además otro agente antiacné, opcionalmente en la que el agente antiacné es un retinoide, tal como tretinoína, adapaleno o tazaroteno.