



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0909211-0 B1



(22) Data do Depósito: 30/03/2009

(45) Data de Concessão: 25/08/2020

(54) Título: FORMULAÇÃO ORAL EM FORMA DE COMPRIMIDO DE COMPOSTOS DE TETRACICLINA

(51) Int.Cl.: A61K 31/65; A61K 9/16.

(30) Prioridade Unionista: 28/03/2008 US 61/040,398.

(73) Titular(es): PARATEK PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): SEAN JOHNSTON.

(86) Pedido PCT: PCT US2009001973 de 30/03/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/120389 de 01/10/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/09/2010

(57) Resumo: FORMULAÇÕES ORAIS E INJETÁVEIS DE COMPOSTOS DE TETRACICLINA São descritas formulações injetáveis e orais de um composto de tetraciclina. Em uma modalidade, a invenção se refere a uma formulação oral de um composto de 9-aminometil tetraciclina, ou de um sal seu, em forma de comprimido ou cápsula. As formulações po-dem ser usadas, por exemplo, para tratar infecções.

“FORMULAÇÃO ORAL EM FORMA DE COMPRIMIDO DE COMPOSTOS DE TETRACICLINA”

Pedido Correlato

[001]Este pedido reivindica o benefício de prioridade nos termos de 35 U.S.C. 119(e) ao Pedido Provisório U.S. No. 61/040.398, depositado em 28 de março de 2008, cujo conteúdo integral é incorporado ao presente documento a título de referência.

Fundamentos

[002]O desenvolvimento dos antibióticos de tetraciclina foi o resultado direto de um teste sistemático de amostras de solo coletadas de muitas partes do mundo para prova de microrganismos capazes de produzir composições bactericidas e/ou bacteriostáticas. O primeiro destes compostos inéditos foi introduzido em 1948 com o nome de clorotetraciclina. Dois anos depois se tornou disponível a oxitetraciclina. O esclarecimento da estrutura química destes compostos confirmou sua analogia e forneceu a base analítica para a produção de um terceiro membro deste grupo em 1952, a tetraciclina. Uma nova família de compostos da tetraciclina sem o grupo metila ligado ao anel presente em tetraciclinas anteriores, foi preparada em 12957 e tornou-se disponível ao público em 1967; e a minociclina estava em uso em 1972.

[003]Recentemente, esforços de pesquisa se concentraram no desenvolvimento de novas composições antibióticas de tetraciclina efetivas em diversas condições terapêuticas e vias de administração. Novos análogos de tetraciclina foram também investigados e que podem mostrar serem iguais ou mais efetivos do que os compostos de tetraciclina originalmente introduzidos. Exemplos incluem as patentes U.S. Nos. 2.980.584; 2.990.331; 3.062.717; 3.165.531; 3.454.697; 3.557.280; 3.674.859; 3.957.980; 4.018.889; 4.024.272; e 4.126.680. Estas patentes são representativas da faixa de composições de tetraciclina e de análogos de tetraciclina ativos farmaceuticamente.

[004]Historicamente, logo depois do seu desenvolvimento inicial e sua introdução, foi constatado que as tetraciclinas são extremamente efetivas farmacologicamente contra *rickettsiae*, uma série de bactérias gram-positivas e gram-negativas; e os agentes responsáveis por *lymphogranuloma venereum*, conjuntivite de inclusão e psitacose. Portanto, as tetraciclinas se tornaram conhecidas como antibióticos “de largo espectro”. Com o subsequente estabelecimento de sua atividade antimicrobiana *in vitro*, da eficácia em infecções experimentais e de propriedades farmacológicas, as tetraciclinas como uma classe rapidamente se tornaram amplamente usadas para fins terapêuticos. No entanto, este uso amplo de tetraciclinas tanto para doenças sérias como para as de menor importância levou diretamente ao aparecimento de resistência a estes antibióticos mesmo entre espécies bacterianas comensais e patogênicas (tais como pneumococos e *Salmonella*, por exemplo) extremamente suscetíveis. O aparecimento de organismos resistentes à tetraciclina resultou em um declínio geral no uso de composições de tetraciclinas e de análogos de tetraciclinas como antibióticos de escolha.

Sumário da Invenção

[005]Em uma modalidade, a invenção se refere, pelo menos em parte, a uma formulação oral de um composto de 9-aminometil tetraciclina, tal como, por exemplo, a 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, ou de um sal seu. A formulação pode se encontrar na forma de um comprimido ou de uma cápsula.

[006]Em uma outra modalidade, a invenção também se refere a uma formulação oral que compreende de aproximadamente 15% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 16% a aproximadamente 28%, de aproximadamente 18% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 19% a aproximadamente 22%, aproximadamente 19,5% a aproximadamente 21,5%, ou aproximadamente 20% em peso do ingrediente ativo, tal como, por exemplo, 9-[(2,2- dimetil-propil amino)-metil]-minociclina ou um sal seu (sal tosilato, por exemplo).

[007]Em uma outra modalidade, a invenção também se refere a uma formulação oral que compreende um comprimido com um núcleo que pesa de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 480 mg a aproximadamente 520 mg, de aproximadamente 490 mg a aproximadamente 510 mg, de aproximadamente 495 mg a aproximadamente 505 mg, ou aproximadamente 500 mg.

[008]Em uma outra modalidade, a invenção também se refere uma formulação oral que compreende de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 160 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 140 mg, de aproximadamente 120 mg a 135 mg, ou aproximadamente 132,8 mg equivalentes do ingrediente ativo, tal como, por exemplo, do sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina.

[009]Em uma outra modalidade, a invenção também se refere a uma formulação para comprimidos com uma dureza média de aproximadamente 2 Kp a aproximadamente 20 Kp, de aproximadamente 3 Kp a aproximadamente 18 Kp, de aproximadamente 4 Kp a aproximadamente 16 Kp, de aproximadamente 5 Kp a aproximadamente 15 Kp, de aproximadamente 6 Kp a aproximadamente 15 Kp, de aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 14,5 Kp, de aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 10 Kp, de aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 8 Kp, de aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 7 Kp, ou de aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 6,8 Kp. Em uma outra modalidade, a invenção também se refere a uma formulação para comprimidos com uma dureza média de aproximadamente 6,5 Kp.

[0010]Em uma outra modalidade, a invenção também se refere a uma formulação para comprimidos com um tempo de desintegração de aproximadamente 5 min a aproximadamente 30 min, de aproximadamente 7 min a aproximadamente 28

min, de aproximadamente 8 min a aproximadamente 25 min, de aproximadamente 9 min a aproximadamente 23 min, aproximadamente 10 min a aproximadamente 22 min, ou de aproximadamente 11 min a aproximadamente 21 min. Em uma outra modalidade, a invenção também se refere a uma formulação para comprimidos com um tempo de desintegração acima de 30 minutos.

[0011]Em uma outra modalidade, a invenção também se refere a um comprimido que compreende: aproximadamente 5-40 por cento em peso de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina ou um sal seu (tal como, por exemplo, sal tosilato); aproximadamente 50-90 por cento em peso de um diluente; aproximadamente 0,01-0,5 por cento em peso de um estabilizante; aproximadamente 0,2-2,0 por cento em peso de um deslizante; aproximadamente 3-10 por cento em peso de um desintegrante; aproximadamente 3-10 por cento em peso de um lubrificante; opcionalmente aproximadamente 0,5-3,0 por cento em peso de um agente tampão; opcionalmente aproximadamente 0,1-2,0 por cento em peso de um antiaderente; e opcionalmente aproximadamente 1-6 por cento em peso de um componente de revestimento tal como um colorante de revestimento. Deve-se observar que, dentro do contexto de excipientes e outros aditivos, o uso do termo “um” ou “uma” (tal como, por exemplo, “um diluente” ou “um antiaderente”) significa também que inclui casos em que é usada uma multiplicidade de diferentes compostos para servir a mesma função. Portanto, uma formulação com “um diluente”, por exemplo, numa proporção de 50-90% inclui casos em que um único composto serve como diluente e se encontra presente nesta proporção, assim como casos em que dois, três ou mais diferentes compostos servem como diluentes e estão presentes em conjunto nesta proporção.

[0012]Em uma outra modalidade, a presente invenção inclui comprimidos que compreendem: aproximadamente 13-30 por cento em peso de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 10-60 por cento em

peso de lactose; aproximadamente 10-50 por cento em peso de celulose microcristalina; aproximadamente 0,05-0,25 por cento em peso de bissulfito de sódio; aproximadamente 0,4-1,6 por cento em peso de dióxido de silício; aproximadamente 4,5-6,5 por cento em peso de estearato de magnésio ou estearil fumarato de sódio; aproximadamente 4-6 por cento em peso de crospovidona; opcionalmente aproximadamente 1,0-2,0 por cento em peso de ácido cítrico; opcionalmente aproximadamente 0,7-1,2 por cento em peso de talco; opcionalmente aproximadamente 3-5 por cento em peso de Eudragit E100, e aproximadamente 1-10 por cento em peso de OPADRY® AMB Red. Deve-se observar que quando a 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina se encontra em forma de um sal, a faixa de porcentagens em peso inclui o peso da base livre e do contra-íon sal (a não ser que tais porcentagens em peso seja relatadas separadamente, conforme exemplificado na Tabela 1).

[0013]Em uma outra modalidade, a presente invenção também inclui comprimidos que consistem em aproximadamente 13-30 por cento em peso de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 15-25 por cento em peso de lactose; aproximadamente 35-45 por cento em peso de celulose microcristalina; aproximadamente 0,17-0,22 por cento em peso de bissulfito de sódio; aproximadamente 0,9-1,1 por cento em peso de dióxido de silício; aproximadamente 4,5-5,5 por cento em peso de estearato de magnésio ou de estearil fumarato de sódio; aproximadamente 4,5-5,5 por cento em peso crospovidona; nenhum ácido cítrico; nenhum talco; nenhum Eudragit E100, e aproximadamente 3-4,5 por cento em peso de OPADRY® AMB Red. Em uma outra modalidade, o comprimido da presente invenção consiste essencialmente nos componentes relacionados acima.

[0014]Em uma outra modalidade, a presente invenção inclui ainda comprimidos que consistem em aproximadamente 15-30 por cento em peso de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 15-25 por cento em peso de lactose; aproximadamente 35-45 por cento em peso de celulose microcristalina;

lina; aproximadamente 0,17-0,22 por cento em peso de bissulfito de sódio; aproximadamente 0,4-0,6 por cento em peso de dióxido de silício; aproximadamente 4,5-5,5 por cento em peso de estearato de magnésio; aproximadamente 4,5-5,5 por cento em peso de crospovidona; e aproximadamente 0,9-1,1 por cento em peso de talco. Em uma outra modalidade, o comprimido da presente invenção consiste essencialmente nos componentes relacionados acima.

[0015]Em uma outra modalidade, a presente invenção também inclui comprimidos que consistem em aproximadamente 26,56 por cento em peso de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 20,00 por cento em peso de lactose; aproximadamente 41,74 por cento em peso de celulose microcristalina; aproximadamente 0,20 por cento em peso de bissulfito de sódio; aproximadamente 0,50 por cento em peso de dióxido de silício; aproximadamente 5,00 por cento em peso de estearato de magnésio; aproximadamente 5,00 por cento em peso de crospovidona; e aproximadamente 1,00 por cento em peso de talco. Em uma outra modalidade, o comprimido da presente invenção consiste essencialmente nos componentes relacionados acima.

[0016]Em uma outra modalidade, a presente invenção também inclui comprimidos que consistem em aproximadamente 13-14 por cento em peso de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 45-55 por cento em peso de lactose; aproximadamente 15-25 por cento em peso de celulose microcristalina; aproximadamente 0,07-0,12 por cento em peso de bissulfito de sódio; aproximadamente 0,4-0,55 por cento em peso de dióxido de silício; aproximadamente 5,5-6,0 por cento em peso de estearato de magnésio ou de estearil fumarato de sódio; aproximadamente 4,5-5 por cento em peso de crospovidona; aproximadamente 1,25-1,75 por cento em peso de ácido cítrico; aproximadamente 0,7-1,2 por cento em peso de talco; e aproximadamente 3-5 por cento em peso de Eudragit E100. Em uma outra modalidade, o comprimido da presente invenção consiste es-

sencialmente nos componentes relacionados acima.

[0017]Em uma outra modalidade, a presente invenção inclui ainda um comprimido que consiste em: aproximadamente 195-205 mg de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina,; aproximadamente 155-165 mg de lactose; aproximadamente 295-310 mg de celulose microcristalina; aproximadamente 1,0-2,0 mg de bissulfito de sódio; aproximadamente 30-50 mg de crospovidona; aproximadamente 6-8 mg de dióxido de silício; aproximadamente 30-50 mg de estearato de magnésio ou de estearil fumarato de sódio; opcionalmente aproximadamente 12,5-17,5 mg de ácido cítrico; opcionalmente aproximadamente 7,5-12,5 mg de talco; opcionalmente aproximadamente 30-50 mg de Eudragit E100, e aproximadamente 20-40 mg de OPADRY® AMB Red.

[0018]A presente invenção também se refere, pelo menos em parte a um comprimido que consiste em : aproximadamente 202 mg de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 161 mg de lactose; aproximadamente 303 mg de celulose microcristalina; aproximadamente 1,5 mg de bis-sulfito de sódio; aproximadamente 37,5 mg de crospovidona; aproximadamente 7,5 mg de dióxido de silício; aproximadamente 37,5 mg de estearil fumarato de sódio; e aproximadamente 30 mg de OPADRY® AMB Red.

[0019]Em uma outra modalidade, a presente invenção também inclui um comprimido que consiste em: aproximadamente 120-135 mg de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina,; aproximadamente 90-110 mg de lactose; aproximadamente 190-220 mg de celulose microcristalina; aproximadamente 0,8-1,2 mg de bissulfito de sódio; aproximadamente 20-30 mg de crospovidona; aproximadamente 2-3 mg de dióxido de silício; aproximadamente 20-30 mg de estearato de magnésio; e aproximadamente 4-6 mg de talco.

[0020]A invenção também se refere, pelo menos em parte, a um comprimido que consiste em: aproximadamente 132,80 mg de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil

amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 100,00 mg de lactose; aproximadamente 208,70 mg de celulose microcristalina; aproximadamente 1,00 mg de bissulfito de sódio; aproximadamente 25,00 mg de crospovidona; aproximadamente 2,50 mg de dióxido de silício; aproximadamente 25,00 mg de estearato de magnésio; e aproximadamente 5,00 mg de talco.

[0021]Em uma outra modalidade, a presente invenção também inclui um comprimido que consiste em: aproximadamente 135-140 mg de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 500-525 mg de lactose; aproximadamente 200-210 mg de celulose microcristalina; aproximadamente 0,5-1,5 mg de bissulfito de sódio; aproximadamente 40-60 mg de crospovidona; aproximadamente 4-5 mg de dióxido de silício; aproximadamente 50-70 mg de estearato de magnésio; aproximadamente 12,5-17,5 mg de ácido cítrico; aproximadamente 7,5-12,5 mg de talco; e aproximadamente 30-50 mg de Eudragit E100.

[0022]A invenção também se refere, pelo menos em parte, a um comprimido que consiste em: aproximadamente 138,5 mg de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 515 mg de lactose; aproximadamente 205,5 mg de celulose microcristalina; aproximadamente 1,0 mg de bissulfito de sódio; aproximadamente 50 mg de crospovidona; aproximadamente 5,0 mg de dióxido de silício; aproximadamente 60 mg de estearato de magnésio; aproximadamente 15 mg de ácido cítrico; aproximadamente 10 mg de talco; e aproximadamente 40 mg de Eudragit E100.

[0023]Em uma outra modalidade, a invenção também propõe uma formulação oral que compreende 90-120 mg de base livre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina e um veículo farmaceuticamente aceitável.

[0024]Em uma outra modalidade, a invenção propõe uma formulação oral para cápsulas que consiste em aproximadamente 95-115 mg de base livre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, 0,95-1,15 mg de bissulfito de sódio,

aproximadamente 0,09-0,115 mg de sílica coloidal anidra, e uma cápsula.

[0025]Em uma outra modalidade, a invenção também se refere, pelo menos em parte a uma formulação injetável compreendendo aproximadamente 90-110 mg de base livre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina e um veículo farmacologicamente aceitável (tal como, por exemplo, um veículo aquoso).

[0026]A invenção se refere também, pelo menos em parte, a uma formulação injetável que compreende aproximadamente 90-110 mg de base livre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, um lioprotetor, um antioxidante, e um veículo.

[0027]Em uma outra modalidade, a invenção se refere, pelo menos em parte, a uma formulação injetável que compreende aproximadamente 90-110 mg de base livre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, 90-110 mg de sacarose, 0,9-1,1 mg de bissulfito de sódio, e um veículo aquoso.

[0028]Em uma outra modalidade, a presente invenção também propõe uma formulação injetável que consiste em aproximadamente 100 mg de base livre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, 100 mg de sacarose, 1 mg de bissulfito de sódio, compostos de ajuste de pH e um veículo aquoso.

[0029]A invenção também propõe, pelo menos em parte, métodos para o tratamento de indivíduos usando-se as formulações da invenção. Em determinadas modalidades, os indivíduos são tratados para infecções bacterianas. A invenção se refere a uma formulação oral incluindo aproximadamente 5-40 por cento em peso de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, aproximadamente 50-90 por cento em peso de um diluente, aproximadamente 0,01-0,5 por cento em peso de um estabilizante, aproximadamente 0,2-2,0 por cento em peso de um deslizante, aproximadamente 1-11 por cento em peso de um lubrificante, aproximadamente 0,5-10 por cento em peso de um desintegrante, e opcionalmente 0,5-1,5% de um antiaderente. O diluente pode incluir, por exemplo, lactose, celulose microcristalina, ou uma combinação delas.

[0030]Em algumas modalidades, a formulação oral também inclui um agente tampão, um antiaderente, um componente de revestimento ou uma combinação deles.

[0031]A formulação oral inclui, por exemplo, aproximadamente 10-30 por cento em peso de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina ou um sal seu; aproximadamente 50-90 por cento em peso de um diluente; aproximadamente 0,01-0,5 por cento em peso de um estabilizante; aproximadamente 0,2-2,0 por cento em peso de um deslizante; aproximadamente 3-10 por cento em peso de um lubrificante; aproximadamente 3-10 por cento em peso de um desintegrante, e aproximadamente 0,01-0,5 por cento em peso de um antiaderente.

[0032]Um exemplo da formulação oral inclui aproximadamente 26-28 por cento em peso de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 10-30 por cento em peso de lactose; aproximadamente 30-50 por cento em peso de celulose microcristalina; aproximadamente 0,05-0,35 por cento em peso de bissulfito de sódio; aproximadamente 0,5-1,5 por cento em peso de dióxido de silício; aproximadamente 4,5-6,0 por cento em peso de estearil fumarato de sódio ou de estearato de magnésio; aproximadamente 4-6 por cento em peso de crospovidona; e aproximadamente 0,5-1,5 por cento em peso de talco.

[0033]Um exemplo de uma formulação oral inclui aproximadamente 26-28 por cento em peso de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 15-25 por cento em peso de lactose; aproximadamente 35-45 por cento em peso de celulose microcristalina; aproximadamente 0,15-0,25 por cento em peso de bissulfito de sódio; aproximadamente 0,8-1,2 por cento em peso de dióxido de silício; aproximadamente 4,8-5,2 por cento em peso de estearil fumarato de sódio ou de estearato de magnésio; aproximadamente 4,8-5,2 por cento em peso de crospovidona; aproximadamente 0,15-0,25 por cento em peso de talco e aproximadamente 3-5% de OPADRY® AMB Red.

[0034]Em uma modalidade, a formulação oral compreende aproximadamente 90-250 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina ou de um sal seu.

[0035]A formulação oral, por exemplo, se encontra na forma de um comprimido que contém aproximadamente 125-140 mg de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 90-110 mg de lactose; aproximadamente 200-220 mg de celulose microcristalina; aproximadamente 0,75-1,5 mg de bissulfito de sódio; aproximadamente 20-30 mg de crospovidona; aproximadamente 2-3 mg de dióxido de silício; aproximadamente 20-30 mg de estearato de magnésio; aproximadamente 4,5-5,5 mg de talco e aproximadamente 20-40 mg de OPADRY® AMB Red.

[0036]A invenção também se refere a uma formulação oral de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina ou de um sal do mesmo presente em uma proporção acima de 10% em peso com base no peso total da formulação. A formulação consiste em um comprimido, por exemplo, que tem um peso total de aproximadamente 500 mg.

[0037]A invenção também se refere a uma forma de dosagem sólida comprimida compreendendo 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina ou um sal seu e pelo menos um diluente farmacêuticamente aceitável, estando a 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina ou um sal seu presente em uma proporção que é de aproximadamente 20% em peso com base no peso total da forma de dosagem sólida comprimida. A forma de dosagem sólida comprimida forma, por exemplo, consiste em um comprimido que tem um peso total de aproximadamente 500 mg.

[0038]A presente invenção se refere a um uso de uma formulação de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina ou de um sal seu conforme descrito no presente documento na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção em um indivíduo.

Descrição Sucinta de Figuras

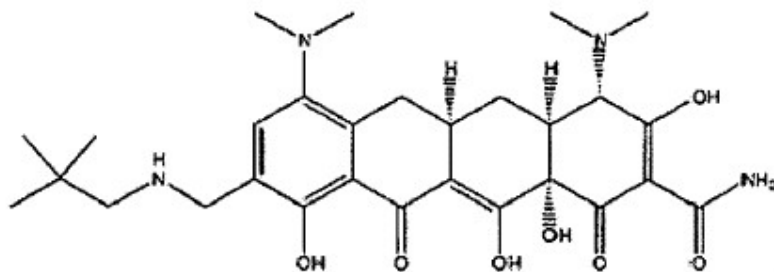
[0039]A Figura 1 mostra a porcentagem de partículas retidas por peneiras de diferentes tamanhos antes da granulação.

[0040]A Figura 3 mostra a porcentagem de partículas retidas por peneiras de diferentes tamanhos depois da granulação.

Descrição Detalhada da Invenção

[0041]A presente invenção se refere, pelo em parte, a formulações orais e injetáveis de um composto de 9-amino metil tetraciclina, tal como, por exemplo, 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, ou um sal seu. Foi constatado que as formulações da invenção são úteis no tratamento de infecções em indivíduos, tais como os seres humanos.

[0042]O termo “composto de 9-amino metil tetraciclina” inclui compostos com uma estrutura nuclear de quatro anéis análoga à de tetraciclina e seus análogos (tais como minociclina, sanciclina, doxiciclina, metaciclina, por exemplo, etc.) substituídos na posição 9 com uma fração aminometila ($-\text{CH}_2\text{-NR}'\text{R}''$, por exemplo, em que cada um de R' e R'' é independentemente hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, aril alquila, ligados para formar um anel etc.). É preferível que o composto de tetraciclina seja 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, ou um sal seu. A estrutura de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina é:



[0043]Em uma outra modalidade, 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina é administrado oralmente em forma de base livre ou em forma de sal tosilato ou injetada em forma de base livre.

[0044]Em uma outra modalidade, as formulações descritas no presente do-

cumento são administradas a um paciente que tenha necessidade de tratamento com as formulações. Os pacientes que tenham necessidade de tratamento, incluem, por exemplo, aqueles que têm, que estejam suspeitos de ter, ou que correr o risco de contrair, ou de ter anteriormente tido uma infecção tal como uma infecção bacteriana.

[0045]Conforme usado no presente, o termo “paciente” (também, “ indivíduo”) inclui qualquer animal que tenha necessidade de tratamento com as formulações aqui citadas. Os exemplos incluem animais de criação tais como bovinos, ovinos, caprinos etc., e seres humanos.

[0046]O termo “tratamento” ou “tratar” se refere à melhora, erradicação ou redução de um ou mais sintomas de um transtorno, tal de uma infecção bacteriana, por exemplo, a ser tratada. Em determinadas modalidades, o transtorno inclui a erradicação ou eliminação de uma porção significativa de bactérias associadas com a infecção a ser tratada. Em alguns casos, a composição da invenção é administrada antes da infecção, isto é, como tratamento profilático.

[0047]Em uma outra modalidade, a infecção pode ser uma infecção causada por patógenos gram-positivos (tais como *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecium* (VRE), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, etc.), patógenos gram negativos (tais como, por exemplo, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, etc), patógenos anaeróbios (tais como, por exemplo, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, etc.) e/ou patógenos atípicos (tal como, por exemplo, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, etc.).

Formulação Oral para Comprimidos

[0048]Em uma modalidade, a invenção se refere, pelo menos me parte, a uma formulação oral de um composto de 9-aminometil tetraciclina ou de um sal seu em forma de comprimido. É vantajoso que o composto de 9-aminometil tetraciclina seja 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina e que o sal seja sal tosilato.

[0049]Em uma outra modalidade, a formulação compreende de aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 27%, de aproximadamente 12% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 13% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 14% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 24%, de aproximadamente 16% a aproximadamente 24%, de aproximadamente 16% a aproximadamente 23%, de aproximadamente 16% a aproximadamente 22%, de aproximadamente 18% a aproximadamente 22%, de aproximadamente 19% a aproximadamente 21%, ou aproximadamente 20,0 por cento em peso do ingrediente ativo, tal como, por exemplo, base livre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina.

[0050]Em uma outra modalidade, a formulação compreende de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% de um diluente ou de um ingrediente inerte. Exemplos de tais diluentes incluem, mas sem limitação, lactose e celulose microcristalina. Em uma outra modalidade, a formulação compreende de aproximadamente 10% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 11% a aproximadamente 29%, de aproximadamente 12% a aproximadamente 28%, de aproximadamente 13% a aproximadamente 27%, de aproximadamente 14% a aproximadamente 26%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 16% a aproximadamente 24%, de aproximadamente 17% a aproximadamente 23%, de aproximadamente 18% a aproximadamente 22%, de aproximadamente 19% a aproximadamente 22%, de aproximada-

mente 20% a aproximadamente 22%, ou, de preferência, aproximadamente 21,5% de lactose.

[0051]Em uma outra modalidade, a formulação compreende de aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 31% a aproximadamente 49%, de aproximadamente 32% a aproximadamente 48%, de aproximadamente 33% a aproximadamente 47%, de aproximadamente 34% a aproximadamente 46%, de aproximadamente 35% a aproximadamente 45%, de aproximadamente 36% a aproximadamente 44%, de aproximadamente 37% a aproximadamente 43%, de aproximadamente 38% a aproximadamente 42%, de aproximadamente 39% a aproximadamente 41%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 41%, ou, de preferência, aproximadamente 40,4 por cento em peso celulose microcristalina.

[0052]Em uma outra modalidade, a formulação compreende um estabilizante. O estabilizante pode também ser um antioxidante. Exemplos de estabilizantes incluem bissulfito de sódio. Em uma modalidade, a formulação compreende de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%, de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 0,45%, de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 0,4%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,35%, de aproximadamente 0,10% a aproximadamente 0,3%, de aproximadamente 0,15% a aproximadamente 0,25%, de aproximadamente 0,16% a aproximadamente 0,24%, de aproximadamente 0,17% a aproximadamente 0,23%, de aproximadamente 0,18% a aproximadamente 0,22%, de aproximadamente 0,19% a aproximadamente 0,21%, ou aproximadamente 0,2 por cento em peso de bissulfito de sódio.

[0053]Em uma outra modalidade, a formulação compreende um deslizante, tal como dióxido de silício coloidal. Em uma modalidade, a formulação compreende aproximadamente de 0,1% a aproximadamente 2,0%, de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 1,9%, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5%, de

aproximadamente 0,7% a aproximadamente 1,4%, de aproximadamente 0,8% a aproximadamente 1,2%, ou aproximadamente 1,0 por cento em peso de dióxido de silício coloidal.

[0054]Em uma outra modalidade, a formulação também compreende um lubrificante, tal como estearato de magnésio ou estearil fumarato de sódio. Em uma modalidade, a formulação compreende de aproximadamente 1% a aproximadamente 11%, de aproximadamente 2% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 3% a aproximadamente 9%, de aproximadamente 4% a aproximadamente 8%, de aproximadamente 4% a aproximadamente 7%, de aproximadamente 4,5% a aproximadamente 6%, ou aproximadamente 5,0 por cento em peso de estearato de magnésio ou de estearil fumarato de sódio.

[0055]Em uma outra modalidade, a formulação também compreende um desintegrante, tal como crospovidona. Em uma modalidade, a formulação compreende de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 2% a aproximadamente 9%, de aproximadamente 3% a aproximadamente 8%, de aproximadamente 4% a aproximadamente 7%, de aproximadamente 4% a aproximadamente 6%, ou aproximadamente 5,0 por cento em peso de crospovidona.

[0056]Em uma outra modalidade, a formulação para comprimidos pode também compreender um agente tampão, tal como ácido cítrico. Quando presente, o ácido cítrico pode estar presente em uma proporção de aproximadamente 0,9% a aproximadamente 2,0%, de aproximadamente 1,0% a aproximadamente 1,9%, de aproximadamente 1,1% a aproximadamente 1,8%, de aproximadamente 1,2% a aproximadamente 1,7%, de aproximadamente 1,3% a aproximadamente 1,6%, de aproximadamente 1,4% a aproximadamente 1,5% ou aproximadamente 1,44 por cento em peso.

[0057]Em uma outra modalidade, a formulação para comprimidos também

pode compreender um antiaderente, tal como talco. Quando presente, o talco pode estar presente em uma porcentagem em peso de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2,0%, de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 1,9%, de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 1,8%, de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 1,7%, de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 1,6%, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5%, de aproximadamente 0,6% a aproximadamente 1,4%, de aproximadamente 0,7% a aproximadamente 1,3%, de aproximadamente 0,8% a aproximadamente 1,2%, de aproximadamente 0,9% a aproximadamente 1,1% ou aproximadamente 0,96 por cento em peso.

[0058]A formulação oral pode também compreender um revestimento. Quando presente, o revestimento pode opcionalmente compreender Eudragit E100 e pode compreender opcionalmente traços de solvente (de preferência menos de aproximadamente 0,1% de etanol). Em uma modalidade, a formulação compreende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8%, de aproximadamente 2% a aproximadamente 7%, de aproximadamente 2% a aproximadamente 6%, de aproximadamente 2% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 3% a aproximadamente 4%, ou aproximadamente 3,4 por cento em peso de Eudragit E100.

[0059]A formulação oral pode também compreender um colorante de revestimento, tal como OPADRY® AMB Red. Em uma modalidade, a formulação compreende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8%, de aproximadamente 2% a aproximadamente 7%, de aproximadamente 2% a aproximadamente 6%, de aproximadamente 2% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 3% a aproximadamente 4%, ou aproximadamente 3,85 por cento em peso de OPADRY® AMB Red.

[0060]Em uma outra modalidade, a invenção se refere a um comprimido que compreende de aproximadamente 190 a aproximadamente 205 mg de um composto de 9-aminometil tetraciclina, tal como, por exemplo, sal tosilato de 9-[(2,2-dimetilpropil amino)-metil]-minociclina. É preferível que o comprimido compreenda

aproximadamente 201,6 mg de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, (isto é, 150 mg de 9-[(2,2-dimetilpropil amino)-metil]-minociclina e 51,6 mg do contra-íon tosilato).

[0061]Em uma outra modalidade, o comprimido compreende de aproximadamente 140 mg a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 145 mg a aproximadamente 175 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 170 mg, de aproximadamente 155 mg a aproximadamente 165 mg ou aproximadamente 161,1 mg de um diluente, tal como lactose.

[0062]Em uma outra modalidade, o comprimido compreende de aproximadamente 290 mg a aproximadamente 315 mg, de aproximadamente 295 mg a aproximadamente 310 mg, de aproximadamente 295 mg a aproximadamente 305 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 305 mg, ou aproximadamente 303,3 mg de um diluente adicional, tal como, por exemplo, celulose microcristalina.

[0063]A composição para comprimidos pode ainda compreender um estabilizante. O estabilizante pode ser bissulfito de sódio, que é também um antioxidante. Em uma modalidade, a composição compreende de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2 mg, aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 0,4 mg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1,9 mg, de aproximadamente 0,6 mg a aproximadamente 1,8 mg, de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 1,7 mg, de aproximadamente 0,8 mg a aproximadamente 1,6 mg, de aproximadamente 0,9 mg a aproximadamente 1,5 mg, de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1,5 mg, de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 2,0, de aproximadamente 1,1 mg a aproximadamente 1,9 mg, de aproximadamente 1,2 mg a aproximadamente 1,8 mg, de aproximadamente 1,3 mg a aproximadamente 1,7 mg, de aproximadamente 1,4 mg a aproximadamente 1,6 mg, ou aproximadamente 1,5 mg de bissulfito de sódio por comprimido.

[0064]Em uma outra modalidade ainda, o comprimido compreende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 45 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 40 mg, ou aproximadamente 37,5 mg de um desintegrante, tal como, por exemplo, crospovidona.

[0065]Em uma outra modalidade ainda, o comprimido compreende um deslizante, tal como, por exemplo, dióxido de silício coloidal. O comprimido pode compreender de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 12,0 mg, de aproximadamente 2,0 mg a aproximadamente 11,0 mg, de aproximadamente 3,0 mg a aproximadamente 10,0 mg, de aproximadamente 4,0 mg a aproximadamente 9,0 mg, de aproximadamente 5,0 mg a aproximadamente 8,0 mg, de aproximadamente 6,0 mg a aproximadamente 8,0 mg, de aproximadamente 7,0 mg a aproximadamente 8,0 mg, ou aproximadamente 7,5 mg de um deslizante, tal como dióxido de silício coloidal

[0066]Em uma outra modalidade ainda, o comprimido compreende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 110 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 40 mg, ou aproximadamente 37,5 mg de um lubrificante, tal como, por exemplo, estearato de magnésio ou estearil fumarato de sódio.

[0067]Em uma outra modalidade, o comprimido pode compreender um agente tampão tal como ácido cítrico, embora possam ser usados outros ácidos. Quando presente, o agente tampão pode estar presente numa quantidade de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 11 mg a aproximadamente 19 mg, de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 18 mg, de aproxi-

madamente 13 mg a aproximadamente 17 mg, de aproximadamente 14 mg a aproximadamente 16 mg, ou aproximadamente 15 mg de agente tampão, tal como, por exemplo, ácido cítrico.

[0068]O comprimido pode também compreender um antiaderente para impedir os comprimidos de grudar. Em uma modalidade, o antiaderente é talco. Quando presente, a composição compreende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 19 mg, de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 18 mg, de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 17 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 16 mg, de aproximadamente 6 mg a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 14 mg, de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 13 mg, de aproximadamente 9 mg a aproximadamente 12 mg, de aproximadamente 9 mg a aproximadamente 11 mg ou aproximadamente 10 mg de antiaderente, tal como, por exemplo, talco, por comprimido.

[0069]Em uma outra modalidade, o comprimido pode compreender um componente de revestimento. Exemplos de componentes de revestimento incluem colorantes e polímeros de revestimento. Exemplos específicos incluem OPADRY® AMB Red e Eudragit E100

[0070]Em uma outra modalidade, o comprimido pode compreender um colorante de revestimento tal como OPADRY® AMB Red, embora possam ser usados outros colorantes. O comprimido pode compreender de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, ou de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 45 mg, ou de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40, ou de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 35 mg, ou aproximadamente 30 mg de colorante.

[0071]O revestimento pode ser aplicado sobre o comprimido empregando-se um solvente tal como etanol. Uma composição pode compreender traços de etanol. Em uma outra modalidade, o revestimento compreende Eudragit E100. O Eudragit

E100 pode estar presente em uma quantidade de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 50 mg, ou aproximadamente 40 mg por comprimido.

[0072]Em uma outra modalidade, a formulação compreende de 15% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 16% a aproximadamente 28%, de aproximadamente 18% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 19% a aproximadamente 22%, de aproximadamente 19,5% a aproximadamente 21,5%, ou aproximadamente 20 por cento em peso do ingrediente ativo, tal como, por exemplo, sal tosionato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina.

[0073]Em uma outra modalidade, a formulação compreende de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% de um diluente ou de um ingrediente inerte. Exemplos de tais diluentes incluem, mas sem limitação, lactose e celulose microcristalina. Em uma outra modalidade, a formulação compreende de aproximadamente 10% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 11% a aproximadamente 29%, de aproximadamente 12% a aproximadamente 28%, de aproximadamente 13% a aproximadamente 27%, de aproximadamente 14% a aproximadamente 26%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 16% a aproximadamente 24%, de aproximadamente 17% a aproximadamente 23%, de aproximadamente 18% a aproximadamente 22%, de aproximadamente 19% a aproximadamente 22%, de aproximadamente 19,5% a aproximadamente 21,5%, ou, de preferência, aproximadamente 20% de lactose.

[0074]Em uma outra modalidade, a formulação compreende de aproximadamente 30% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 31% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 32% a aproximadamente 49%, de aproxima-

mente 33% a aproximadamente 48%, de aproximadamente 34% a aproximadamente 47%, de aproximadamente 35% a aproximadamente 46%, de aproximadamente 36% a aproximadamente 45%, de aproximadamente 37% a aproximadamente 44%, de aproximadamente 38% a aproximadamente 43%, de aproximadamente 39% a aproximadamente 42%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 42%, ou, de preferência, aproximadamente 41,74 por cento em peso de celulose microcristalina.

[0075]Em uma outra modalidade, a formulação compreende um estabilizante. O estabilizante pode também ser um antioxidante. Exemplos de estabilizantes incluem bissulfito de sódio. Em uma modalidade, a formulação compreende de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%, de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 0,45%, de aproximadamente 0,04% a aproximadamente 0,4%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,35%, de aproximadamente 0,10% a aproximadamente 0,3%, de aproximadamente 0,15% a aproximadamente 0,25%, de aproximadamente 0,16% a aproximadamente 0,24%, de aproximadamente 0,17% a aproximadamente 0,23%, de aproximadamente 0,18% a aproximadamente 0,22%, de aproximadamente 0,19% a aproximadamente 0,21%, ou aproximadamente 0,2 por cento em peso de bissulfito de sódio.

[0076]Em uma outra modalidade, a formulação compreende um deslizante, tal como dióxido de silício coloidal. Em uma modalidade, a formulação compreende de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,5%, de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 1,0%, de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,8%, de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 0,6%, ou aproximadamente 0,5 por cento em peso de dióxido de silício coloidal.

[0077]Em uma outra modalidade, a formulação também compreende um lubrificante, tal como estearato de magnésio. Em uma modalidade, a formulação compreende de aproximadamente 1% a aproximadamente 11%, de aproximadamente 2% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 3% a aproximadamente 9%, de

aproximadamente 4% a aproximadamente 8%, de aproximadamente 4% a aproximadamente 7%, de aproximadamente 4,5% a aproximadamente 6%, ou aproximadamente 5,0 por cento em peso de estearato de magnésio.

[0078]Em uma outra modalidade, a formulação também compreende um desintegrante, tal como crospovidona. Em uma modalidade, a formulação compreende de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 2% a aproximadamente 9%, de aproximadamente 3% a aproximadamente 8%, de aproximadamente 4% a aproximadamente 7%, de aproximadamente 4% a aproximadamente 6%, ou aproximadamente 5,0 por cento em peso de crospovidona.

[0079]Em uma outra modalidade, a formulação para comprimidos pode também compreender um antiaderente, tal como talco. Quando presente, o talco pode estar presente em uma porcentagem em peso de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2,0%, de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 1,9%, de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 1,8%, de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 1,7%, de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 1,6%, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5%, de aproximadamente 0,6% a aproximadamente 1,4%, de aproximadamente 0,7% a aproximadamente 1,3%, de aproximadamente 0,8% a aproximadamente 1,2%, de aproximadamente 0,9% a aproximadamente 1,1% ou aproximadamente 1,00 por cento em peso.

[0080]Em uma outra modalidade, a presente invenção se refere a um comprimido que compreende de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 160 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 140 mg, ou de aproximadamente 120 mg a 135 mg de um sal tosilato de 9-[(2,2-dimetilpropil amino)-metil]-minociclina. É preferível que o comprimido compreenda aproximadamente 132,8 mg de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-

minociclina.

[0081]Em uma outra modalidade, o comprimido compreende de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 140 mg, de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 130 mg, de 80 mg a aproximadamente 120 mg, de 90 mg a aproximadamente 110 mg ou aproximadamente 100 mg de um diluente, tal como lactose.

[0082]Em uma outra modalidade, o comprimido compreende de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 170 mg a aproximadamente 230 mg, de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 220 mg, de aproximadamente 190 mg a aproximadamente 210 mg, ou aproximadamente 208,70 mg de um diluente adicional, tal como, por exemplo, celulose microcristalina.

[0083]A composição para comprimidos pode também compreender um estabilizante. O estabilizante pode ser bissulfito de sódio, que é também um antioxidante. Em uma modalidade, a composição compreende de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 1,9 mg, de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 1,8 mg, de aproximadamente 0,4 mg a aproximadamente 1,7 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1,6 mg, de aproximadamente 0,6 mg a aproximadamente 1,5 mg, de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 1,4 mg, de aproximadamente 0,8 mg a aproximadamente 1,3 mg, de aproximadamente 0,9 mg a aproximadamente 1,2 mg, de aproximadamente 0,95 mg a aproximadamente 1,1 mg, ou aproximadamente 1,0 mg de bissulfito de sódio por comprimido.

[0084]Em uma outra modalidade, o comprimido compreende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 18 mg a aproximadamente 35 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 22 mg a aproximadamente 28 mg, ou

aproximadamente 25,0 mg de um desintegrante, tal como, por exemplo, crospovidona.

[0085]Em uma outra modalidade, o comprimido compreende um deslizante, tal como, por exemplo, dióxido de silício coloidal. O comprimido pode compreender de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10,0 mg, de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 8,0 mg, de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 6,0 mg, de aproximadamente 1,3 mg a aproximadamente 4,0 mg, de aproximadamente 1,8 mg a aproximadamente 3,0 mg, de aproximadamente 2,1 mg a aproximadamente 2,8 mg, de aproximadamente 2,4 mg a aproximadamente 2,6 mg, ou aproximadamente 2,5 mg de um deslizante, tal como dióxido de silício coloidal.

[0086]Em uma outra modalidade, o comprimido compreende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 18 mg a aproximadamente 35 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 22 mg a aproximadamente 28 mg, ou aproximadamente 25,0 mg de um lubrificante, tal como, por exemplo, estearato de magnésio.

[0087]O comprimido pode também compreender um antiaderente para impedir os comprimidos de grudar. Em uma modalidade, o antiaderente é talco. A composição compreende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 1,5 mg a aproximadamente 9 mg, de aproximadamente 2,0 mg a aproximadamente 8 mg, de aproximadamente 2,5mg a aproximadamente 7 mg, de aproximadamente 3,0 mg a aproximadamente 6 mg, de aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 5,8 mg, de aproximadamente 4,0 mg a aproximadamente 5,6 mg, de aproximadamente 4,5 mg a aproximadamente 5,4 mg, de aproximadamente 4,8 mg a aproximadamente 5,3 mg, de aproximadamente 4,9 mg a aproximadamente 5,1 mg ou aproximadamente 5 mg de antiaderente, tal como, por exemplo, talco, por

comprimido.

[0088]Deve-se observar que aos componentes diluente, estabilizante, desintegrante, deslizante, e lubrificante pode-se referir no presente documento como veículos farmacêuticamente aceitáveis nas formulações descritas no presente. Assim, pode-se dizer que as formulações compreendem, por exemplo, bissulfato de sódio, dióxido de silício, lactose, estearil fumarato de sódio, celulose microcristalina, ou suas combinações como um veículo farmacêuticamente aceitável

[0089]Em uma outra modalidade, a invenção também se refere a um comprimido que compreende: aproximadamente 10-15 por cento em peso de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina ou de um sal seu (tal como, por exemplo, sal tosilato); aproximadamente 50-90 por cento em peso de um diluente; aproximadamente 0,01-0,5 por cento em peso de um estabilizante; aproximadamente 0,2-1,0 por cento em peso de um deslizante; aproximadamente 3-10 por cento em peso de um desintegrante; aproximadamente 3-10 por cento em peso de um lubrificante; aproximadamente 0,5-3,0 por cento em peso de um agente tampão; aproximadamente 0,1-2,0 por cento em peso de um antiaderente; e aproximadamente 1-6 por cento em peso de um componente de revestimento.

[0090]Em uma outra modalidade, a presente invenção também inclui comprimidos que consistem em aproximadamente 15-30 por cento em peso de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 15-25 por cento em peso de lactose; aproximadamente 35-45 por cento em peso de celulose microcristalina; aproximadamente 0,17-0,22 por cento em peso de bissulfato de sódio; aproximadamente 0,4-0,6 por cento em peso de dióxido de silício; aproximadamente 4,5-5,5 por cento em peso de estearato de magnésio; aproximadamente 4,5-5,5% de crospovidona; aproximadamente 0,9-1,1% de talco. Em uma outra modalidade, o comprimido da presente invenção consiste essencialmente nos componentes relacionados acima.

[0091]Em uma outra modalidade, a presente invenção também inclui comprimidos que consistem em aproximadamente 26,56 por cento em peso de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 20,00 por cento em peso de lactose; aproximadamente 41,74 por cento em peso de celulose microcristalina; aproximadamente 0,20 por cento em peso de bissulfito de sódio; aproximadamente 0,50 por cento em peso de dióxido de silício; aproximadamente 5,00 por cento em peso de estearato de magnésio; aproximadamente 5,00% de crospovidona; aproximadamente 1,00% de talco. Em uma outra modalidade, o comprimido da presente invenção consiste essencialmente nos componentes relacionados acima.

[0092]Em uma outra modalidade, a presente invenção também se refere a uma formulação oral que compreende um comprimido tendo um núcleo que pesa de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 480 mg a aproximadamente 520 mg, de aproximadamente 490 mg a aproximadamente 510 mg, de aproximadamente 495 mg a aproximadamente 505 mg, ou aproximadamente 500 mg.

[0093]Em uma outra modalidade, a presente invenção inclui comprimidos que compreendem: aproximadamente 13-14 por cento em peso de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 40-60 por cento em peso de lactose; aproximadamente 10-30 por cento em peso de celulose microcristalina; aproximadamente 0,05-0,15 por cento em peso de bissulfito de sódio; aproximadamente 0,4-0,6 por cento em peso de dióxido de silício; aproximadamente 5-6,5 por cento em peso de estearato de magnésio 35; aproximadamente 4-6% crospovidona; aproximadamente 1,0-2,0 por cento em peso ácido cítrico; aproximadamente 0,7-1,2 por cento em peso talco; e aproximadamente 3-5% de Eudragit E100.

[0094]Em uma outra modalidade, a presente invenção também inclui comprimidos que consistem em aproximadamente 13-14 por cento em peso de sal tosilato

to de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 45-55 por cento em peso de lactose; aproximadamente 15-25 por cento em peso de celulose microcristalina; aproximadamente 0,07-0,12 por cento em peso de bissulfito de sódio; aproximadamente 0,4-0,55 por cento em peso de dióxido de silício; aproximadamente 5,5-6,0 por cento em peso de estearato de magnésio; aproximadamente 4,5-5% de crospovidona; aproximadamente 1,25-1,75 por cento em peso de ácido cítrico; aproximadamente 0,7-1,2 por cento em peso de talco; e aproximadamente 3-5% de Eudragit E100. Em uma outra modalidade, o comprimido da presente invenção consiste essencialmente nos componentes relacionados acima.

[0095]Em uma outra modalidade, a presente invenção também se refere a um comprimido que compreende: aproximadamente 10-30 por cento em peso de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina ou de um sal seu (tal como, por exemplo, sal tosilato); aproximadamente 50-90 por cento em peso de um diluente; aproximadamente 0,01-0,5 por cento em peso de um estabilizante; aproximadamente 0,2-2,0 por cento em peso de um deslizante; aproximadamente 3-10 por cento em peso de um desintegrante; aproximadamente 3-10 por cento em peso de um lubrificante; aproximadamente 0-3,0 por cento em peso de um agente tampão; aproximadamente 0-2,0 por cento em peso de um antiaderente; e aproximadamente 1-6 por cento em peso de um componente de revestimento tal como um colorante de revestimento.

[0096]Em uma outra modalidade, a presente invenção também inclui comprimidos que consistem em aproximadamente 13-30 por cento em peso de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 15-25 por cento em peso de lactose; aproximadamente 35-45 por cento em peso de celulose microcristalina; aproximadamente 0,17-0,22 por cento em peso de bissulfito de sódio; aproximadamente 0,9-1,1 por cento em peso de dióxido de silício; aproximadamente 4,5-5,5 por cento em peso de estearato de magnésio ou de estearil fumarato

de sódio; aproximadamente 4,5-5,5% de crospovidona; nenhum ácido cítrico; nenhum talco; nenhum Eudragit E100, e aproximadamente 3-4,5% de OPADRY® AMB Red. Em uma outra modalidade, o comprimido da presente invenção consiste essencialmente nos componentes relacionados acima.

[0097]Em uma outra modalidade, a invenção também inclui um comprimido que consiste em: aproximadamente 195-205 mg de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 155-165 mg de lactose; aproximadamente 295-310 mg de celulose microcristalina; aproximadamente 1,0-2,0 mg de bissulfito de sódio; aproximadamente 30-50 mg de crospovidona; aproximadamente 6-8 mg de dióxido de silício; aproximadamente 30-50 mg de estearato de magnésio ou de estearil fumarato de sódio; opcionalmente aproximadamente 12,5-17,5 mg de ácido cítrico; opcionalmente aproximadamente 7,5-12,5 mg de talco; opcionalmente aproximadamente 30-50 mg de Eudragit E100, e aproximadamente 20-40 mg de OPADRY® AMB Red.

[0098]Em uma outra modalidade, a presente invenção também inclui um comprimido que consiste em: aproximadamente 135-140 mg de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 500-525 mg de lactose; aproximadamente 200-210 mg de celulose microcristalina; aproximadamente 0,5-1,5 mg de bissulfito de sódio; aproximadamente 40-60 mg de crospovidona; aproximadamente 4-6 mg de dióxido de silício; aproximadamente 50-70 mg de estearato de magnésio; aproximadamente 12,5-17,5 mg de ácido cítrico; aproximadamente 7,5-12,5 mg de talco; e aproximadamente 30-50 mg de Eudragit E100.

[0099]A invenção também se refere, pelo menos em parte, a um comprimido que consiste em: aproximadamente 138,5 mg de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 515 mg de lactose; aproximadamente 205,5 mg de celulose microcristalina; aproximadamente 1,0 mg de bissulfito de sódio; aproximadamente 50 mg de crospovidona; aproximadamente 5,0 mg dióxido de

silício; aproximadamente 60 mg de estearato de magnésio 20; aproximadamente 15 mg de ácido cítrico; aproximadamente 10 mg talco; e aproximadamente 40 mg de Eudragit E100.

[00100]O comprimido da presente invenção pode ser formado usando-se métodos de compressão direta. Os comprimidos podem ser formados, por exemplo, usando-se uma pressão de aproximadamente 20 kPa e podem ser preparados em comprimidos revestidos tais como comprimidos de formato oral.

[00101]Os comprimidos da presente invenção podem ser formados usando-se um método de compactação por cilindros. Os comprimidos formados por um método de compactação por cilindros, por exemplo, podem ter uma dureza de 2 Kp a aproximadamente 20 Kp, de aproximadamente 3 Kp a aproximadamente 18 Kp, de aproximadamente 4 Kp a aproximadamente 16 Kp, de aproximadamente 5 Kp a aproximadamente 15 Kp, de aproximadamente 6 Kp a aproximadamente 15 Kp, de aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 14,5 Kp, de aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 10 Kp, de aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 8 Kp, de aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 7 Kp, ou de aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 6,8 Kp. Os comprimidos têm, por exemplo, uma dureza média de aproximadamente 6,5 Kp.

[00102]Em uma modalidade, um processo de formulação utiliza compactação por cilindros para aumentar o tamanho de partícula da mistura. Em algumas modalidades, por exemplo, a compactação por cilindros permite uma maior carga de droga em uma formulação, tal como uma carga de droga acima de 10 por cento em peso.

[00103]Em uma modalidade, os comprimidos são formulados de acordo com as quantidades na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1

Material	mg/comprimido	% peso/peso	Função
----------	---------------	-------------	--------

9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina	150 (ativo)	20,2 (ativo)	Ativo
Tosilato e outras impurezas API ¹	51,6	6,9	Contra-íon API
Lactose ²	161,1	21,5	Diluyente
Celulose microcristalina	103,3	40,4	Diluyente
Bissulfito de sódio	1,5	0,2	Estabilizante
Crospovidona	37,5	5,0	Desintegrante
Dióxido de silício coloidal	7,5	1,0	Deslizante
Estearil fumarato de sódio	37,5	5,0	Lubrificante
Total	750,0	100,0	
Comprimido revestido			
OPADRY® AMB Red	~30,0	3,85	Revestimento de cor
Total	780,00		

[00104]Em uma outra modalidade, os comprimidos são formulados de acordo com as quantidades na Tabela 2 abaixo

Material	mg/comprimido	% peso/peso
Tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina	132,80	26,56
Lactose	100,00	20,00
Celulose microcristalina 200	208,70	41,74
Bissulfito de sódio	1,00	0,20
Dióxido de silício	2,50	0,50
Crospovidona	25,00	5,00
Talco	5,00	1,00
Estearato de magnésio	25,00	5,00

Total	500,0	100,0
-------	-------	-------

Formulações Orais para Cápsulas

[00105]Em uma outra modalidade, a invenção também propõe uma formulação oral que compreende aproximadamente 90-120 mg de um composto de 9-amino metil tetraciclina, tal como 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina ou um sal seu e um veículo farmaceuticamente aceitável. Em uma outra modalidade, a 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina é uma base livre.

[00106]Em uma outra modalidade, a invenção também propõe uma formulação oral compreendendo aproximadamente 70-200 mg de um sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina.

[00107]Em uma outra modalidade, o veículo farmaceuticamente aceitável compreende um estabilizante e/ou um antioxidante tal como o bissulfito de sódio. A composição pode também compreender um deslizante tal como sílica, tal como sílica coloidal anidra, por exemplo.

[00108]A formulação pode ser colocada em uma cápsula tal como, por exemplo, uma cápsula de HPMC opaca branca, tamanho 0.

[00109]Em uma outra modalidade, a formulação de cápsula oral compreende aproximadamente 95 mg a aproximadamente 115 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 110 mg, ou de aproximadamente 105 mg de base livre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina.

[00110]A formulação pode também compreender de aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,15 mg, de aproximadamente 0,10 mg a aproximadamente 1,10 mg ou aproximadamente 1,05 mg de bissulfito de sódio e de aproximadamente 0,09 mg a aproximadamente 0,115 mg, de aproximadamente 0,10 mg a aproximadamente 0,11 mg, ou aproximadamente 0,105 mg de sílica coloidal anidra. Deve ser observado que também se pode referir a sílica coloidal anidra como um veículo farmaceuticamente aceitável nas formulações descritas no presente documento.

[00111]Em uma outra modalidade, a invenção propõe uma formulação oral para cápsulas que consiste em aproximadamente 95-115 mg de base livre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, 0,95-1,15 mg de bissulfito de sódio, aproximadamente 0,09-0,115 mg de sílica coloidal anidra e uma cápsula.

[00112]Em uma outra modalidade, a formulação oral para cápsulas compreende de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 160 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 140 mg, ou de aproximadamente 120 mg a 135 mg de um sal tosilato de 9-[(2,2-dimetilpropil amino)-metil]-minociclina. É preferível que a cápsula compreenda aproximadamente 132,8 mg de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina.

[00113]Em uma outra modalidade, a formulação oral para cápsulas pode também compreender aproximadamente 120-135 mg de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 90-110 mg de lactose; aproximadamente 190-220 mg de celulose microcristalina; aproximadamente 0,8-1,2 mg de bissulfito de sódio; aproximadamente 20-30 mg de crospovidona; aproximadamente 2-3 mg de dióxido de silício; aproximadamente 20-30 mg de estearato de magnésio; e aproximadamente 4-6 mg de talco.

[00114]Em uma outra modalidade, a formulação para cápsulas compreende aproximadamente 132,80 mg de sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 100,00 mg de lactose; aproximadamente 208,70 mg de celulose microcristalina; aproximadamente 1,00 mg de bissulfito de sódio; aproximadamente 25,00 mg de crospovidona; aproximadamente 2,50 mg de dióxido de silício; aproximadamente 25,00 mg de estearato de magnésio; e aproximadamente 5,00 mg de talco. Em uma outra modalidade, o comprimido da presente invenção consiste essencialmente nos componentes relacionados acima.

[00115]As cápsulas podem ser fabricadas usando-se o seguinte processo.

Primeiro, cada um dos ingredientes relacionados na tabela 3 abaixo foi preparado individualmente. Fez-se passar o composto de tetraciclina, base livre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina através de uma peneira de 500 micra e pesou-se na quantidade de formulação. O bissulfito de sódio foi colocado em um almofariz e triturado para quebrar os cristais. Em seguida fez-se passar o bissulfito de sódio através de uma peneira de 300 micra e pesou-se na sua quantidade de formulação. Fez-se passar a sílica coloidal anidra (AEROSIL) através de uma peneira de 710 micra e também pesou-se na sua quantidade de formulação, conforme mostrado na Tabela 3

Tabela 3

Material	Quantidade ^a
base livre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina	421 g ^b
Bissulfito de sódio	4,21 g
Sílica coloidal anidra	0,425 g
Cápsula opaca branca HPMC tamanho 0	4000

^a Variações menores nas quantidades ($\pm 10\%$) podem ocorrer durante o processo de desenvolvimento da droga

^b Quantidade corrigida

[00116] Depois de se ter feito passar a base livre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina e o bissulfito de sódio através das peneiras respectivas, a base livre foi colocada em um recipiente de ao inoxidável e acrescentou-se bissulfito de sódio. A mistura foi misturada intimamente durante dez minutos antes de se acrescentar sílica coloidal anidra (AEROSIL). Depois da sílica ter sido acrescentada, a mistura foi misturada intimamente durante cinco minutos. As cápsulas de HPMC foram então cheias a mão e o peso de cada uma foi registrado.

Formulação Injetável

[00117] Em uma outra modalidade, a invenção também propõe uma formula-

ção injetável compreendendo aproximadamente 90-110 mg de base livre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina e um veículo farmaceuticamente aceitável (tal como, por exemplo, um veículo aquoso).

[00118] Em uma outra modalidade, a formulação injetável pode compreender aproximadamente 90-110 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina e um ou mais componentes selecionados de uma base livre, um lioprotetor, um antioxidante, um composto de ajuste de pH e um veículo.

[00119] Exemplos de lioprotetor incluem, por exemplo, açúcares tais como sacarose. A formulação (tal como, por exemplo, para um frasco contendo aproximadamente 100 mg do composto de tetraciclina) pode compreender de aproximadamente 90 a aproximadamente 110 mg, de aproximadamente 95 mg a aproximadamente 105 mg, ou aproximadamente 100 mg de sacarose.

[00120] Exemplos de antioxidantes incluem, mas sem limitação, bissulfito de sódio. A formulação injetável (tal como, por exemplo, para um frasco contendo aproximadamente 100 mg do composto de tetraciclina) pode compreender de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1 mg, de aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,05 mg, ou aproximadamente 1,0 mg de bissulfito de sódio.

[00121] A formulação pode também compreender ácidos e bases que podem ser usadas para ajustar o pH da composição para 4,2. Exemplos de tais compostos incluem ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

[00122] Em uma outra modalidade, a presente invenção se refere, pelo menos em parte a uma formulação injetável que compreende aproximadamente 90-110 mg de base livre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, 90-110 mg de sacarose, 0,9-1,1 mg de bissulfito de sódio, e um veículo aquoso.

[00123] Em uma outra modalidade, a presente invenção também propõe uma formulação injetável consistindo em aproximadamente 100 mg de base livre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, 100 mg de sacarose, 1 mg de bissulfito

de sódio, compostos de ajuste de pH e um veículo aquoso.

[00124]Na Tabela 4 abaixo, é descrita a composição de uma batelada de formulação injetável de base livre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina para um frasco de 100 mg.

Tabela 4

Material	Quantidade	Função
base livre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina	174,8	Ingrediente ativo
Sacarose	174,8 g	Lioprotetor
Bissulfito de sódio	1,75 g	Antioxidante
Ácido clorídrico a 1M	402,0 g	ajuste de pH
Ácido clorídrico a 0,1M	Conforme necessário para um pH de 4,2	ajuste de pH
Hidróxido de sódio a 0,1M	Conforme necessário para um pH de 4,2	ajuste de pH
Água	Até uma massa de batelada total de 5,82 Kg	Meio de dissolução para filtração estéril

[00125]A formulação injetável pode ser preparada carregando-se primeiro um recipiente com água (4,662 litros) e 174,8 gramas de sacarose. Foram também acrescentados 372 gramas de ácido clorídrico a 1M e 1,75 g de bissulfito de sódio. Foram então acrescentados 174,8 g de base livre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina. Em seguida foi acrescentado o composto de tetraciclina e foi ajustado o pH para 4,0 a 4,5, usando-se hidróxido de sódio a 0,1M ou ácido clorídrico a 0,1M, conforme apropriado. O peso da solução resultante foi ajustado para 5,82 kg com água adicional. A mistura foi então filtrada através de um filtro estéril de 0,22 µm. Frascos de vidro do tipo 1 foram então cheios com 3,5 g da solução por frasco.

[00126]Uma formulação injetável usando o sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina pode também ser preparada. A Tabela 5 fornece uma formulação exemplar.

Tabela 5

Material	Quantidade	Função
Base livre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina	591,7 g	Ingrediente ativo
Tosilato ¹	185,5 g	Contra-íon API
Sacarose	591,7 g	Lioprotetor
Bissulfito de sódio	5,9 g	Antioxidante
Ácido clorídrico a 1M	197,0 g	ajuste de pH
Ácido clorídrico a 2M	150,0 g	ajuste de pH
Hidróxido de sódio a 2M	0 g	ajuste de pH
Água	Conforme necessário para uma massa total de batelada de 19,72 Kg	Meio de dissolução para a filtração estéril

Compactação por Cilindros

[00127]Em uma outra modalidade, a presente invenção propõe uma formulação oral para comprimidos que consiste em: aproximadamente 120-135 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato; aproximadamente 90-110 mg lactose; aproximadamente 190-220 mg de celulose microcristalina; aproximadamente 0,8-1,2 mg bissulfito de sódio; aproximadamente 20-30 mg crospovidona; aproximadamente 2-3 mg dióxido de silício; aproximadamente 20-30 mg estearato de magnésio; e aproximadamente 4-6 mg de talco.

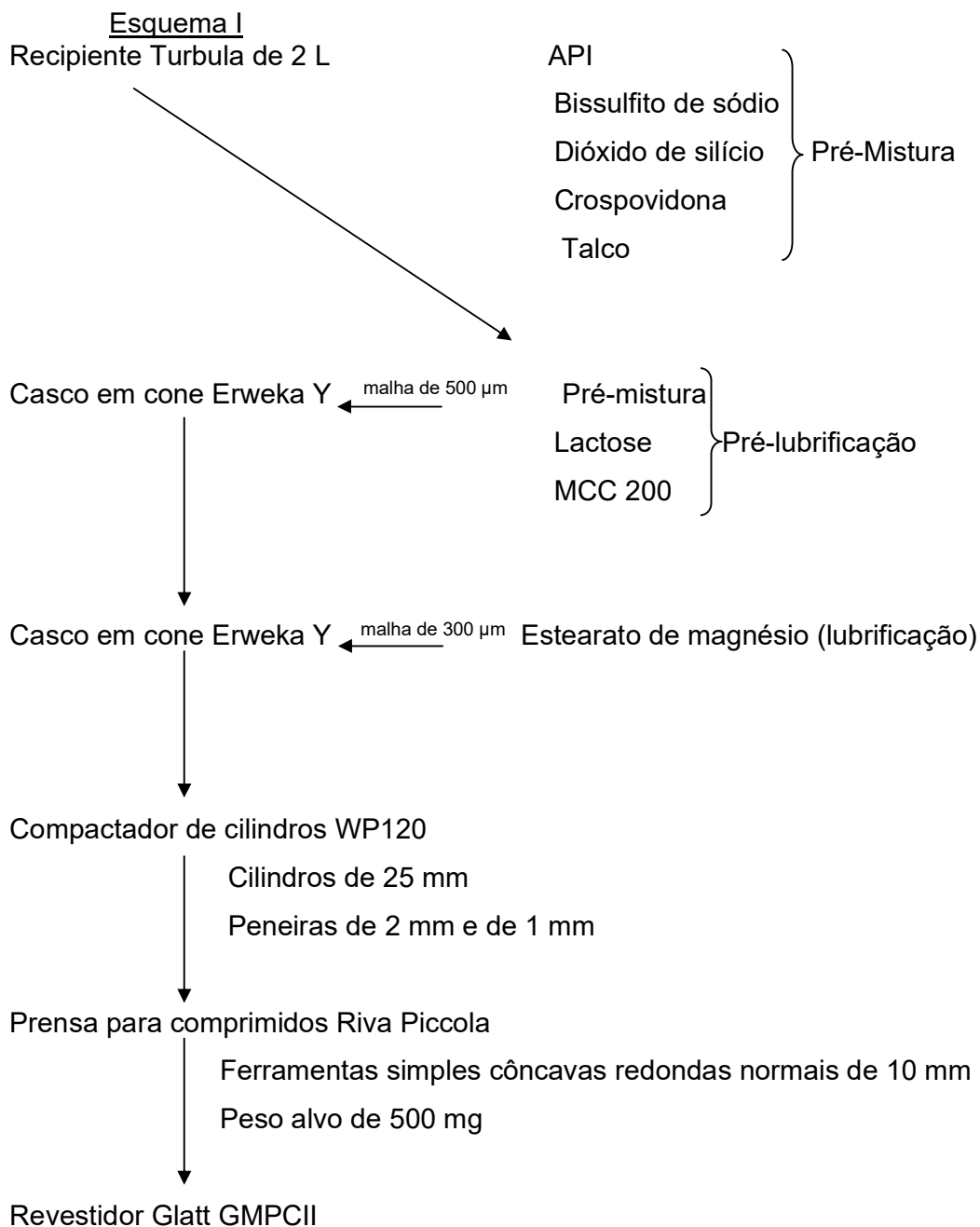
[00128]Em uma outra modalidade, a presente invenção propõe uma formulação oral para comprimidos que consiste em comprimidos que pesam de aproxima-

damente 450 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 480 mg a aproximadamente 520 mg, de aproximadamente 490 mg a aproximadamente 510 mg, de aproximadamente 495 mg a aproximadamente 505 mg, ou aproximadamente 500 mg.

[00129]Em uma outra modalidade, a invenção propõe uma formulação oral para comprimidos que consiste em comprimidos com uma dureza média de aproximadamente 2 Kp a aproximadamente 20 Kp, de aproximadamente 3 Kp a aproximadamente 18 Kp, de aproximadamente 4 Kp a aproximadamente 16 Kp, de aproximadamente 5 Kp a aproximadamente 15 Kp, de aproximadamente 6 Kp a aproximadamente 15 Kp, de aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 14,5 Kp, aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 10 Kp, de aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 8 Kp, de aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 7 Kp, ou de aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 6,8 Kp. Em uma outra modalidade, a invenção também propõe uma formulação para comprimidos com uma dureza média de aproximadamente 6,5 Kp.

[00130]Em uma outra modalidade, a presente invenção propõe uma formulação oral para comprimidos que consiste em comprimidos preparados por um processo de compactação por cilindros.

[00131]O processo de compactação por cilindros é ilustrado no Esquema 1 abaixo:



Ganho de 4% em peso

[00132]O processo de compactação por cilindros melhorou significativamente a carga de droga. Devido às propriedades físicas da 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, ou de um sal seu (API), tais como, por exemplo, o pequeno tamanho de partícula, características precárias de fluxo, tendência a aderir às faces do

molde para comprimidos e, portanto o grande volume de carga e lubrificante necessário, um processo de compressão direta tingiu uma carga de 10% de droga,, tal como de 100 mg em um comprimido de 1 g. O processo de compactação com cilindros superou estas limitações e produziu uma mistura com um tamanho de partícula maior e melhores características de fluxo, e aumento a carga de droga para 20%.

Etapa 1: Formulação para comprimidos

[00133]O peso alvo do núcleo de comprimido é de 500 mg. A dose consiste de 100 mg de equivalente em base livre do agente ativo, ensaio API é de 75,3%. Os dados de formulação estão na Tabela 2.

Etapa 2: Mistura íntima e granulação

[00134]A mistura foi produzida e teve amostra coletadas antes da lubrificação para se determinar uniformidade. Cinco amostras foram removidas de todos os pontos da mistura. Os dados de pré-lubrificação são dados na Tabela 6

Tabela 6

Amostra No	Ensaio
1	20,5%
2	21,4%
3	20,4%
4	20,4%
5	21,0%
Média	20,7%
RSD	2,1%
Alvo	21,05

[00135]Foi obtida uma mistura uniforme. A mistura foi então lubrificada usando-se estearato de magnésio a 5% e granulou-se usando-se um compactador de cilindros WP120 Roller de Alexanderwerk, com os seguintes ajustes

Velocidade de alimentação do sem fim:	35 RPM	Cilindros:	componentes de 25 mm
Velocidade dos cilindros:	10 RPM	Pré-peneiragem:	2 mm
Pré-granulador:	65,9 RPM	Peneiragem fina:	1 mm
Granulador fino:	85 RPM		
Pressão:	30 Bar (3000 kPa)		
Controle do vão:	LIGADO		
Ajuste do vão:	1 mm		
Vácuo	LIGADO		

[00136] Tiraram-se amostras dos grânulos para se determinar a uniformidade após a lubrificação e o processo de granulação. Cinco amostras foram removidas de todos os pontos da mistura. A Tabela 7 fornece dados após a lubrificação e o exame de amostras após a granulação. Foram obtidos grânulos uniformes.

Tabela 7

Amostra No.	Ensaio
1	20,5%
2	20,3%
3	20,1%
4	20,5%
5	20,5%
Média	20,4%
RSD	0,9%
Alvo	20,0

[00137] As dimensões de partículas foram avaliadas antes e após a granula-

ção. As Figuras 1 e 2 mostram a porcentagem retida no tamanho da malha. O processo de granulação reduziu significativamente o teor de pequenas partículas. Esta alteração em partículas melhorou as características de fluxo e reduziu a tendência de aderência de API e permitiu assim que se aumentasse a carga de droga.

Etapa 3: Compressão

[00138]Os grânulos foram usados para comprimir comprimidos usando-se uma prensa de comprimidos Riva Piccola. Os grânulos corram bem da tremonha. Foram usadas ferramentas côncavas redondas normais com um diâmetro de 10 mm. Foi atingido o peso dos comprimidos de 500 mg. Os comprimidos forma comprimidos para se obter o comprimido mais duro sem submeter o equipamento a estresse. Uma série de comprimidos mais macios foi então comprimida. A desintegração foi conduzida com os comprimidos obtidos. Tanto os pesos como os valores de dureza dos comprimidos apresentaram uma baixa variabilidade. Os grânulos fluíram bem durante a compressão. A Tabela 8 fornece as propriedades dos comprimidos.

Tabela 8

Dureza Média (Kp)	6,56 (0,35)	9,54 (0,25)	12,53 (0,11)	14,26 (0,37)
Espessura (mm)	6,32	6,10	5,93	5,87
Peso do comprimido (mg)	493,9 (0,35)	495,8 (2,4)	492,5 (1,6)	496,5 (3,0)
Desintegração (min)	11-12	18-21	> 30	> 30

[00139]O restante dos grânulos foi comprimido até uma dureza de aproximadamente 6,5 Kp (dureza real 6,66 Kp $\pm$ desvio padrão 0,52). O peso médio do comprimido foi de 494,0 mg com um valor RSD de 0,51%.

Etapa 4: Revestimento

[00140]A batelada de comprimidos foi dividida em dois sub lotes. Um lote foi revestido com Eudragit E100 usando-se uma solução à base de etanol. Foi obtido

um ganho de peso de 4% em 2 horas.

[00141]O segundo lote de comprimidos foi revestido usando-se o sistema de barreira de umidade Opadry® AMB à base de água. O ganho de peso de 4% necessário foi obtido em menos de uma hora. Os comprimidos produzidos tinham pouca ou nenhuma erosão visível das bordas.

[00142]Deve ficar subentendido que sempre que valores e limites são dados no presente documento, tal como em quantidades, dosagens etc., todos os valores e limites abrangidos por estes valores e limites são destinados a incidir dentro do âmbito da presente invenção e são abrangidos pelas reivindicações apensas. O conteúdo de todas as referências, patentes concedidas e pedido de patentes publicados citados em todo este pedido é incorporado ao presente documento a título de referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação oral em forma de comprimido **CARACTERIZADA** pelo fato de que é de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)metil]-minociclina ou um sal da mesma, compreendendo de 18 a 22% em peso da 9-[(2,2-dimetil-propil amino)metil]-minociclina.

2. Formulação oral em forma de comprimido, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o comprimido compreende ainda de 10% a 60% em peso de lactose.

3. Formulação oral em forma de comprimido, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o comprimido compreende ainda de 10% a 50% em peso de celulose microcristalina.

4. Formulação oral em forma de comprimido, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o comprimido compreende ainda um estabilizante.

5. Formulação oral em forma de comprimido, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o estabilizante é de 0,01% a 0,5% em peso de bissulfito de sódio.

6. Formulação oral em forma de comprimido, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o comprimido compreende ainda um deslizante.

7. Formulação oral em forma de comprimido, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o deslizante é de 0,1% a 2% em peso de dióxido de silício coloidal.

8. Formulação oral em forma de comprimido, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o comprimido compreende ainda um lubrificante.

9. Formulação oral em forma de comprimido, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o lubrificante é de 1% a 11% em peso de es-

tearato de magnésio ou estearil fumarato de sódio.

10. Formulação oral em forma de comprimido, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que comprimido compreende ainda um desintegrante.

11. Formulação oral em forma de comprimido, de acordo com a reivindicação 10, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que o desintegrante é crospovidona.

12. Formulação oral em forma de comprimido, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que o comprimido é formado por um método de compactação por cilindros.

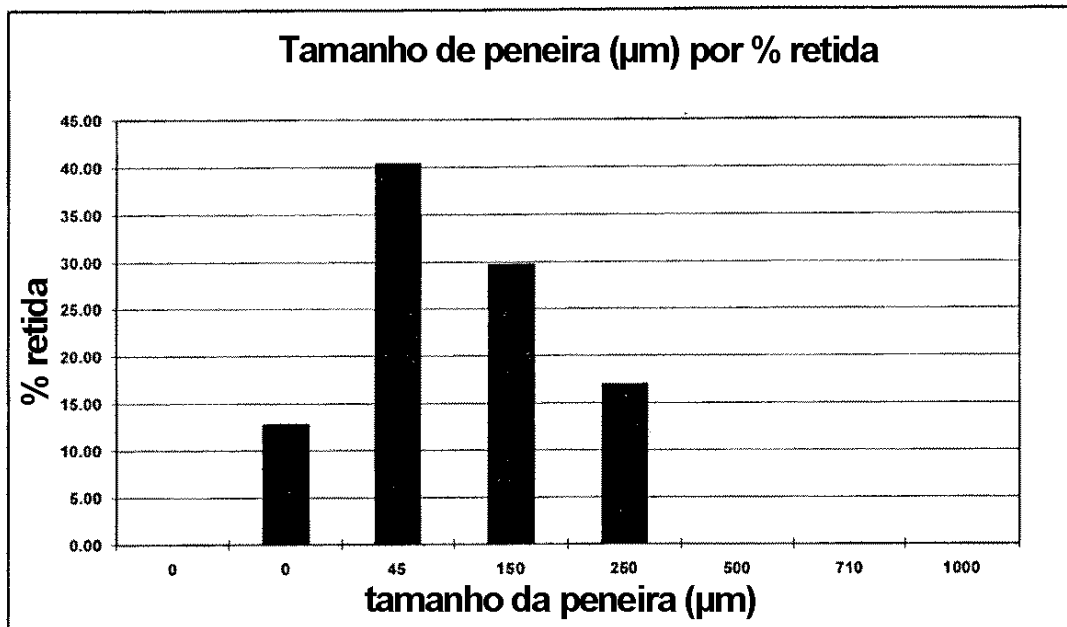
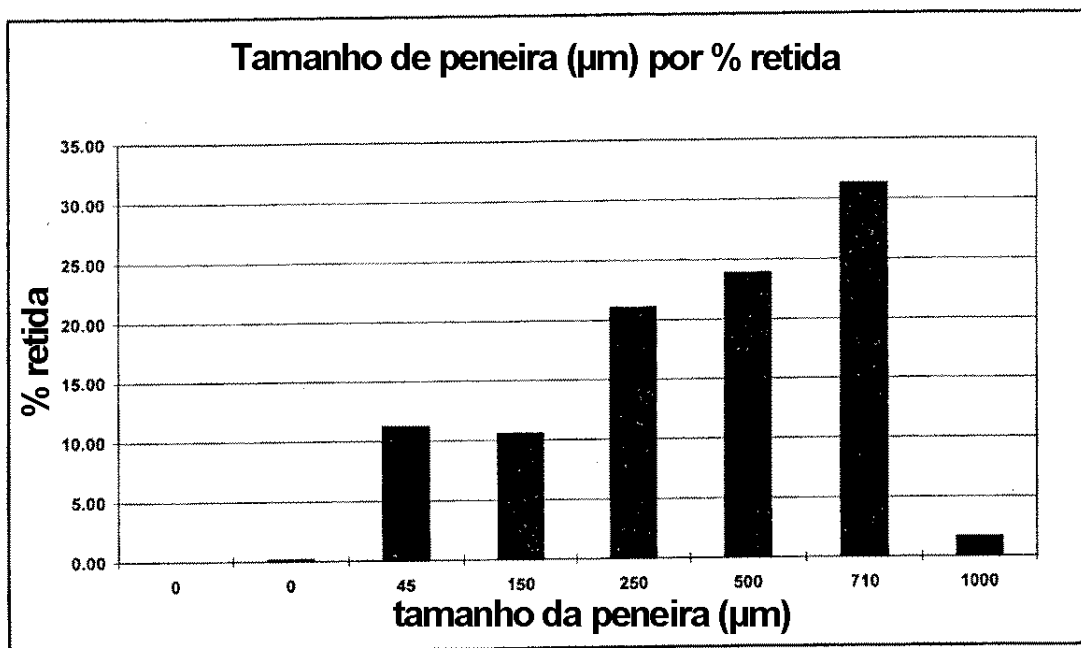


Figura 1

**Figura 2**