

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 836 448**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/65 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2009 E 18158017 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2020 EP 3348258**

54 Título: **Formulaciones orales e inyectables de compuestos de tetraciclina**

30 Prioridad:

28.03.2008 US 40398 P

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

25.06.2021

73 Titular/es:

**PARATEK PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
75 Park Plaza 4th Floor
Boston, MA 02116, US**

72 Inventor/es:

JOHNSTON, SEAN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 836 448 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 orales e inyectables de compuestos de tetraciclina

Solicitud relacionada

5 Esta aplicación reivindica el beneficio de prioridad bajo 35 U.S.C. 119(e) a la Solicitud Provisional de Estados Unidos pendiente de aprobación No. 61/040,398, presentada el 28 de marzo de 2008.

Antecedentes

10 El desarrollo de los antibióticos de tetraciclina fue el resultado directo de un cribado sistemático de muestras de suelo recogidas de muchas partes del mundo en busca de microorganismos capaces de producir composiciones bactericidas y/o bacteriostáticas. El primero de estos nuevos compuestos se introdujo en 1948 bajo el nombre de clortetraciclina. Dos años más tarde, la oxitetraciclina se hizo disponible. La elucidación de la estructura química de estos compuestos confirmó su similitud y proporcionó la base analítica para la producción de un tercer miembro de este grupo en 1952, tetraciclina. Una nueva familia de compuestos de tetraciclina, sin el grupo metilo anillado presente en las tetraciclinas anteriores, se preparó en 1957 y se hizo pública en 1967; y la minociclina estaba en uso en 1972.

15 Recientemente, los esfuerzos de investigación se han centrado en desarrollar nuevas composiciones antibióticas de tetraciclina efectivas bajo diferentes condiciones terapéuticas y rutas de administración. También se han investigado nuevos análogos de tetraciclina que pueden demostrar ser iguales o más efectivos que los compuestos de tetraciclina presentados originalmente. Los ejemplos incluyen las patentes de Estados Unidos números 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; y 4,126,680. Estas patentes son representativas del rango de tetraciclina farmacéuticamente activas y composiciones de tetraciclina análogas.

20 Históricamente, poco después de su desarrollo inicial e introducción, se descubrió que las tetraciclinas eran altamente eficaces farmacológicamente contra las rickettsias; un número de bacterias gram positivas y gram negativas; y los agentes responsables de linfogranuloma venéreo, conjuntivitis de inclusión y psitacosis. Por lo tanto, las tetraciclinas se conocen como antibióticos de "amplio espectro". Con el posterior establecimiento de su actividad antimicrobiana in vitro, la efectividad en infecciones experimentales y propiedades farmacológicas, las tetraciclinas como clase se volvieron, de manera rápida, ampliamente utilizadas con fines terapéuticos. Sin embargo, este uso generalizado de tetraciclinas para padecimientos y enfermedades mayores y menores condujo directamente a la aparición de resistencia a estos antibióticos incluso entre especies bacterianas altamente susceptibles tanto comensal como patógena (por ejemplo, neumococos y Salmonella). El aumento de organismos resistentes a tetraciclina ha dado como resultado una disminución general en el uso de tetraciclinas y composiciones de análogos de tetraciclina como antibióticos de elección.

El documento WO2006/099258A1 se refiere a composiciones de tigeciclina con estabilidad mejorada tanto en estado sólido como en solución y procesos para preparar estas composiciones.

Sumario de la invención

35 La presente divulgación se refiere, al menos en parte, a una formulación oral de un compuesto de 9-aminometil tetraciclina, por ejemplo, 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina, o una sal del mismo. La formulación puede estar en forma de una tableta o cápsula.

40 En un ejemplo adicional, la divulgación también se refiere a una formulación oral que comprende aproximadamente 15% a aproximadamente 30%, aproximadamente 16% a aproximadamente 28%, aproximadamente 18% a aproximadamente 25%, aproximadamente 19% a aproximadamente 22%, aproximadamente 19,5% a aproximadamente 21,5% o aproximadamente 20% en peso del ingrediente activo, por ejemplo, 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina o una sal del mismo (por ejemplo, sal de tosilato).

45 En aún ejemplos adicionales, la divulgación también se refiere a una formulación oral que comprende una tableta con un núcleo que pesa aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, aproximadamente 480 mg a aproximadamente 520 mg, aproximadamente 490 mg a aproximadamente 510 mg, aproximadamente 495 mg a aproximadamente 505 mg, o aproximadamente 500 mg.

50 En un ejemplo adicional, la divulgación también se refiere a una formulación oral que comprende aproximadamente 70 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 80 mg a aproximadamente 180 mg, aproximadamente 90 mg a aproximadamente 160 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 140 mg, aproximadamente 120 mg a 135 mg, o aproximadamente 132,8 mg equivalentes del ingrediente activo, por ejemplo, 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina, sal de tosilato.

En otro ejemplo, la divulgación también se refiere a una formulación de tableta con una dureza media de aproximadamente 2 Kp a aproximadamente 20 Kp, aproximadamente 3 Kp a aproximadamente 18 Kp, aproximadamente 4 Kp a aproximadamente 16 Kp, aproximadamente 5 Kp a aproximadamente 15 Kp, aproximadamente 6 Kp a aproximadamente 15 Kp, aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 14,5 Kp,

aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 10 Kp, aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 8 Kp, aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 7 Kp, o aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 6,8 Kp. En un ejemplo adicional, la divulgación también se refiere a una formulación de tableta con una dureza media de aproximadamente 6,5 Kp.

- 5 En aún ejemplos adicionales, la divulgación también se refiere a una formulación de tableta con un tiempo de desintegración de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 7 minutos a aproximadamente 28 minutos, aproximadamente 8 minutos a aproximadamente 25 minutos, aproximadamente 9 minutos a aproximadamente 23 minutos, aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 22 minutos, o aproximadamente 11 minutos a aproximadamente 21 minutos. En un ejemplo adicional, la divulgación también se refiere a una formulación de tableta con un tiempo de desintegración mayor de 30 minutos.

10 En un ejemplo adicional, la divulgación también se refiere a una tableta que comprende: aproximadamente 5-40% en peso de 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina o una sal del mismo (por ejemplo, sal de tosilato); aproximadamente 50-90% en peso de un diluyente; aproximadamente 0,01-0,5% en peso de un estabilizador; aproximadamente 0,2-2,0% en peso de un deslizante; aproximadamente 3-10% en peso de un desintegrante; aproximadamente 3-10% en peso de un lubricante; de manera opcional aproximadamente 0,5-3,0% en peso de un agente regulador; de manera opcional aproximadamente 0,1-2,0% en peso de un antiadherente; y de manera opcional aproximadamente 1-6% en peso de un componente de recubrimiento tal como un colorante de recubrimiento. Se apreciará que, en el contexto de excipientes y otros aditivos, el uso del término "un" o "una" (por ejemplo, "un diluyente" o "un antiadherente") también pretende incluir instancias donde una pluralidad de diferentes compuestos se usan para servir la misma función. Por lo tanto, por ejemplo, una formulación con "un diluyente" en la cantidad de 50-90% incluye instancias en las que un solo compuesto sirve como diluyente y está presente en la cantidad, así como instancias en las que dos, tres o más compuestos diferentes sirven como diluyentes y juntos están presentes en la cantidad.

25 En aún otro ejemplo adicional, la divulgación incluye tabletas que comprenden: aproximadamente 13-30% en peso de 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina, sal de tosilato; aproximadamente 10-60% en peso de lactosa; aproximadamente 10-50% en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente 0,05-0,25% en peso de bisulfito de sodio; aproximadamente 0,4-1,6% en peso de dióxido de silicio; aproximadamente 4,5-6,5% en peso de estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio; aproximadamente 4-6% en peso de crospovidona; de manera opcional aproximadamente 1,0-2,0% en peso de ácido cítrico; de manera opcional aproximadamente 0,7-1,2% en peso de talco; de manera opcional aproximadamente 3-5% en peso de Eudragit E100, y aproximadamente 1-10% en peso de OPADRY® AMB Rojo. Se apreciará que, cuando 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina está presente como una sal, el intervalo de porcentaje en peso incluirá el peso de la base libre y el contraíón de sal (a menos que tales porcentajes en peso se informen por separado, como se ejemplifica en la Tabla 1).

35 En aún otro ejemplo adicional, la divulgación también incluye tabletas que consisten en aproximadamente 13-30% en peso de 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina, sal de tosilato; aproximadamente 15-25% en peso de lactosa; aproximadamente 35-45% en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente 0,17-0,22% en peso de bisulfito de sodio; aproximadamente 0,9-1,1% en peso de dióxido de silicio; aproximadamente 4,5-5,5% en peso de estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio; aproximadamente 4,5-5,5% en peso de crospovidona; sin ácido cítrico; sin talco; sin Eudragit E100, y aproximadamente 3-4,5% por ciento en peso de OPADRY® AMB Rojo. La tableta de la divulgación puede consistir esencialmente en los componentes enumerados anteriormente.

40 En aún otro ejemplo adicional, la divulgación también incluye tabletas que consisten en aproximadamente 15-30% en peso de 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina, sal de tosilato; aproximadamente 15-25% en peso de lactosa; aproximadamente 35-45% en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente 0,17-0,22% en peso de bisulfito de sodio; aproximadamente 0,4-0,6% en peso de dióxido de silicio; aproximadamente 4,5-5,5% en peso de estearato de magnesio; aproximadamente 4,5-5,5% en peso de crospovidona; y aproximadamente 0,9-1,1% en peso de talco. La tableta de la divulgación puede consistir esencialmente en los componentes enumerados anteriormente.

45 En aún otro ejemplo adicional, la divulgación también incluye tabletas que consisten en aproximadamente 26,56% en peso de 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina, sal de tosilato; aproximadamente 20,00% en peso de lactosa; aproximadamente un 41,74% en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente 0,20% en peso de bisulfito de sodio; aproximadamente 0,50% en peso de dióxido de silicio; aproximadamente 5,00% en peso de estearato de magnesio; aproximadamente 5,00% en peso de crospovidona; y aproximadamente 1,00% en peso de talco. La tableta de la divulgación puede consistir esencialmente en los componentes enumerados anteriormente.

50 En aún otro ejemplo adicional, la divulgación también incluye tabletas que consisten en aproximadamente 13-14% en peso de 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina, sal de tosilato; aproximadamente 45-55% en peso de lactosa; aproximadamente 15-25% en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente 0,07-0,12% en peso de bisulfito de sodio; aproximadamente 0,4-0,55% en peso de dióxido de silicio; aproximadamente 5,5-6,0% en peso de estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio; aproximadamente 4,5-5% en peso de crospovidona; aproximadamente 1,25-1,75% en peso de ácido cítrico; aproximadamente 0,7-1,2% en peso de talco; y aproximadamente 3-5% en peso de Eudragit E100. La tableta de la divulgación puede consistir esencialmente en los componentes enumerados anteriormente.

5 En aún otro ejemplo adicional, la divulgación también incluye tabletas que consisten en: aproximadamente 195-205 mg de 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina, sal de tosilato; aproximadamente 155-165 mg de lactosa; aproximadamente 295-310 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 1,0-2,0 mg de bisulfito de sodio; aproximadamente 30-50 mg de crospovidona; aproximadamente 6-8 mg de dióxido de silicio; aproximadamente 30-50 mg de estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio; de manera opcional aproximadamente 12,5-17,5 mg de ácido cítrico; de manera opcional aproximadamente 7,5-12,5 mg de talco; de manera opcional aproximadamente 30-50 mg de Eudragit E100, y aproximadamente 20-40 mg de OPADRY® AMB Rojo.

10 La divulgación también se refiere, al menos en parte, a una tableta que consiste en: aproximadamente 202 mg de 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina, sal de tosilato; aproximadamente 161 mg de lactosa; aproximadamente 303 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 1,5 mg de bisulfito de sodio; aproximadamente 37,5 mg de crospovidona; aproximadamente 7,5 mg de dióxido de silicio; aproximadamente 37,5 mg de estearil fumarato de sodio; y aproximadamente 30 mg de OPADRY® AMB Rojo.

15 En aún otro ejemplo adicional, la divulgación también incluye una tableta que consiste en: aproximadamente 120-135 mg de 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina, sal de tosilato; aproximadamente 90-110 mg de lactosa; aproximadamente 190-220 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 0,8-1,2 mg de bisulfito de sodio; aproximadamente 20-30 mg de crospovidona; aproximadamente 2-3 mg de dióxido de silicio; aproximadamente 20-30 mg de estearato de magnesio; y alrededor de 4-6 mg de talco.

20 La divulgación también se refiere, al menos en parte, a una tableta que consiste en: aproximadamente 132,80 mg de 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina, sal de tosilato; aproximadamente 100,00 mg de lactosa; aproximadamente 208,70 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 1,00 mg de bisulfito de sodio; aproximadamente 25,00 mg de crospovidona; aproximadamente 2,50 mg de dióxido de silicio; aproximadamente 25,00 mg de estearato de magnesio; y aproximadamente 5,00 mg de talco.

25 En aún otro ejemplo adicional, la divulgación también incluye una tableta que consiste en: aproximadamente 135-140 mg de 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina, sal de tosilato; aproximadamente 500-525 mg de lactosa; aproximadamente 200-210 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 0,5-1,5 mg de bisulfito de sodio; aproximadamente 40-60 mg de crospovidona; aproximadamente 4-5 mg de dióxido de silicio; aproximadamente 50-70 mg de estearato de magnesio; aproximadamente 12,5-17,5 mg de ácido cítrico; aproximadamente 7,5-12,5 mg de talco; y aproximadamente 30-50 mg de Eudragit E100.

30 La divulgación también se refiere, al menos en parte, a una tableta que consiste en: aproximadamente 138,5 mg de 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina, sal de tosilato; aproximadamente 515 mg de lactosa; aproximadamente 205,5 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 1,0 mg de bisulfito de sodio; aproximadamente 50 mg de crospovidona; aproximadamente 5,0 mg de dióxido de silicio; aproximadamente 60 mg de estearato de magnesio; aproximadamente 15 mg de ácido cítrico; aproximadamente 10 mg de talco; y aproximadamente 40 mg de Eudragit E100.

35 En otro ejemplo, la divulgación también presenta una formulación oral que comprende 90-120 mg de base libre de 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina y un portador farmacéuticamente aceptable.

En un ejemplo adicional, la divulgación presenta una formulación de cápsula oral que consiste en aproximadamente 95-115 mg de base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, 0,95-1,15 mg de bisulfito de sodio, aproximadamente 0,09-0,115 mg de sílica coloidal anhidra y una cápsula.

40 La presente invención proporciona una formulación inyectable que comprende 90-110 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina y uno o más componentes seleccionados de un lioprotector en el que el lioprotector es un azúcar, un anti-oxidante, un compuesto de ajuste de pH y un portador farmacéuticamente aceptable, en el que el pH de la formulación es de 4,0 a 4,5. La presente invención también proporciona la formulación inyectable de la invención para uso en terapia.

45 En las reivindicaciones adjuntas se citan aspectos y realizaciones adicionales.

En una realización, la invención también se refiere, al menos en parte, a una formulación inyectable que comprende aproximadamente 90-110 mg de base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina y un portador farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un PORTADOR acuoso).

50 En una realización, la invención también se refiere, al menos en parte, a una formulación para inyección que comprende aproximadamente 90-110 mg de base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, un lioprotector, un antioxidante y portador.

En una realización adicional, la invención se refiere, al menos en parte, a una formulación inyectable, que comprende aproximadamente 90-110 mg de base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, 90-110 mg de sacarosa, 0,9-1,1 mg de bisulfito de sodio y un portador acuoso.

En otra realización adicional, la invención también presenta una formulación inyectable, que consiste en aproximadamente 100 mg de base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, 100 mg de sacarosa, 1 mg de bisulfito de sodio, compuestos de ajuste de pH y un portador acuoso.

La invención también presenta, al menos en parte, formulaciones inyectables de la invención para su uso en métodos para tratar sujetos. En determinadas realizaciones, los sujetos son tratados por infecciones bacterianas. La divulgación se refiere a una formulación oral que incluye aproximadamente 5-40% en peso de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina sal de tosilato, aproximadamente 50-90% en peso de un diluyente, aproximadamente 0,01- 0,5% en peso de un estabilizante, aproximadamente 0,2-2,0% en peso de un deslizante, aproximadamente 1-11% en peso de un lubricante, aproximadamente 0,5-10% en peso de un desintegrante, y opcionalmente 0,5-1,5% de un anti adherente. Por ejemplo, el diluyente puede incluir lactosa, celulosa microcristalina o una combinación de los mismos.

En algunos ejemplos, la formulación oral también incluye un agente regulador, un antiadherente, un componente de recubrimiento o una combinación de los mismos.

Por ejemplo, la formulación oral de la divulgación incluye aproximadamente 10-30% en peso de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina o una sal de la misma; aproximadamente 50-90% en peso de un diluyente; aproximadamente 0,01-0,5% en peso de un estabilizador; aproximadamente 0,2-2,0% en peso de un deslizante; aproximadamente 3-10% en peso de un lubricante; aproximadamente 3-10% en peso de un desintegrante, y aproximadamente 0,01-0,5% en peso de un anti adherente.

Un ejemplo de la formulación oral incluye aproximadamente 26-28% en peso de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina sal de tosilato; aproximadamente 10-30% en peso de lactosa; aproximadamente 30-50% en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente 0,05-0,35% en peso de bisulfito de sodio; aproximadamente 0,5-1,5% en peso de dióxido de silicio; aproximadamente 4,5-6,0% en peso de estearil fumarato de sodio o estearato de magnesio; aproximadamente 4-6% en peso de crospovidona; y aproximadamente 0,5-1,5% en peso de talco.

Un ejemplo de una formulación oral, se incluye aproximadamente 26-28% en peso de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal de tosilato; aproximadamente 15-25% en peso de lactosa; aproximadamente 35-45% en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente 0,15-0,25% en peso de bisulfito de sodio; aproximadamente 0,8-1,2% en peso de dióxido de silicio; aproximadamente 4,8-5,2% en peso de estearil fumarato de sodio o estearato de magnesio; aproximadamente 4,8-5,2% en peso de crospovidona; aproximadamente 0,15-0,25% en peso de talco y aproximadamente 3-5% de OPADRY® AMB Rojo.

En un ejemplo, la formulación oral comprende aproximadamente 90-250 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina o una sal de la misma.

Por ejemplo, la formulación oral está en forma de una tableta que contiene aproximadamente 125-140 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal de tosilato; aproximadamente 90-110 mg de lactosa; aproximadamente 200-220 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 0,75-1,5 mg de bisulfito de sodio; aproximadamente 20-30 mg de crospovidona; aproximadamente 2-3 mg de dióxido de silicio; aproximadamente 20-30 mg de estearato de magnesio; aproximadamente 4,5-5,5 mg de talco y aproximadamente 20-40 mg de OPADRY® AMB Rojo.

La divulgación también se refiere a una formulación oral de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina o una sal de la misma presente en una cantidad de más del 10% en peso con base en el peso total de la formulación. Por ejemplo, la formulación es una tableta que tiene un peso total de aproximadamente 500 mg.

La divulgación también se relaciona con una forma de dosificación sólida comprimida que comprende 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina o una sal de la misma y al menos un diluyente farmacéuticamente aceptable, en donde la 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina o una sal de la misma está presente en una cantidad que es aproximadamente 20% en peso con base en el peso total de la forma de dosificación sólida comprimida. Por ejemplo, la forma de dosificación sólida comprimida es una tableta que tiene un peso total de aproximadamente 500 mg.

La invención también se relaciona con un uso de una formulación de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina o una sal de la misma de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar una infección en un sujeto.

Breve descripción de las figuras

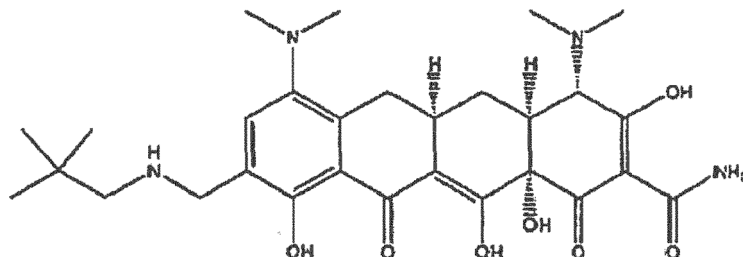
La Figura 1 muestra el porcentaje de partículas retenidas por mallas de diferentes tamaños antes de la granulación.

La Figura 2 muestra el porcentaje de partículas retenidas por mallas de diferentes tamaños después de la granulación.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere, al menos en parte, a formulaciones inyectables de un compuesto de 9-aminometil tetraciclina, por ejemplo, 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, o una sal del mismo. Se ha encontrado que las formulaciones de la invención son útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas en sujetos, tales como humanos.

El término "compuesto de 9-amino-metil-tetraciclina" incluye compuestos con una estructura central de cuatro anillos, similar a la de la tetraciclina y sus análogos (por ejemplo, minociclina, sanciclina, doxiciclina, metaciclina, etc.) sustituidos en la posición 9 por una unidad estructural de aminometil (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-NR}'\text{R}''$, en el que R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilalquilo, unidos para formar un anillo, etc.). Preferiblemente, el compuesto de tetraciclina es 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, o una sal de la misma. La estructura de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina es:



En un ejemplo, la 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina se administra por vía oral como la base libre o como la sal de tosilato o se inyecta como la base libre.

- 10 En una realización adicional, las formulaciones descritas aquí se administran a un paciente que necesita tratamiento con las formulaciones. Por ejemplo, los pacientes que necesitan tratamiento incluyen aquellos que tienen, se sospecha que tienen, están a riesgo de contraer o que hayan tenido previamente una infección tal como una infección bacteriana.

Como se usa aquí, el término "paciente" (también, "sujeto") incluye cualquier animal que necesite tratamiento con las formulaciones aquí. Los ejemplos incluyen animales de granja como vacas, ovejas, cabras, etc. y humanos.

- 15 El término "tratar" o "tratamiento" se refiere a la mejora, erradicación o disminución de uno o más síntomas de un trastorno, por ejemplo, una infección bacteriana, a tratar. En ciertas realizaciones, el trastorno incluye la erradicación o eliminación de una porción significativa de bacterias asociadas con la infección a tratar. En algunos casos, la composición de la invención se administra antes de la infección, es decir, como tratamiento profiláctico.

- 20 En una realización adicional, la infección puede ser una infección causada por patógenos gram positivos (por ejemplo, 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 (por ejemplo, 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 anaerobios (por ejemplo, Bacteroides fragilis, Clostridium perfringens, etc.) y/o patógenos atípicos (por ejemplo, Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila, etc.).

Formulación de tabletas orales

- 30 En un ejemplo, la divulgación se refiere, al menos en parte, a una formulación oral de un compuesto de 9-aminometil tetraciclina o una sal del mismo en forma de tableta. Ventajosamente, el compuesto de 9-aminometil tetraciclina es 9-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-minociclina y la sal es la sal de tosilato.

- 35 En un ejemplo adicional, la formulación comprende aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, aproximadamente 10% a aproximadamente 30%, aproximadamente 10% a aproximadamente 27%, aproximadamente 12% a aproximadamente 25%, aproximadamente 13% a aproximadamente 25%, aproximadamente 14% a aproximadamente 25%, aproximadamente 15% a aproximadamente 24%, aproximadamente 16% a aproximadamente 24%, aproximadamente 16% a aproximadamente 23%, aproximadamente 16% a aproximadamente 22%, aproximadamente 18% a aproximadamente 22%, aproximadamente 19% a aproximadamente 21%, o aproximadamente 20,0% en peso del ingrediente activo, por ejemplo, base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina.

- 40 En un ejemplo adicional, la formulación comprende aproximadamente 50% a aproximadamente 90% de un diluyente o ingrediente inerte. Ejemplos de tales diluyentes incluyen, pero no se limitan a, lactosa y celulosa microcristalina. En un ejemplo adicional, la formulación comprende aproximadamente 10% a aproximadamente 60%, aproximadamente 10% a aproximadamente 30%, aproximadamente 11% a aproximadamente 29%, aproximadamente 12% a aproximadamente 28%, aproximadamente 13% a aproximadamente 27%, aproximadamente 14% a aproximadamente 26%, aproximadamente 15% a aproximadamente 25%, aproximadamente 16% a aproximadamente 24%, aproximadamente 17% a aproximadamente 23%, aproximadamente 18% a aproximadamente 22%, aproximadamente 19% a aproximadamente 22%, aproximadamente 20% a aproximadamente 22%, o de manera preferible, aproximadamente 21,5% de lactosa.

En otro ejemplo adicional, la formulación comprende aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, aproximadamente 30% a aproximadamente 50%, aproximadamente 31% a aproximadamente 49%, aproximadamente 32% a aproximadamente 48%, aproximadamente 33% a aproximadamente 47%, aproximadamente 34 % a aproximadamente 46%, aproximadamente 35% a aproximadamente 45%, aproximadamente 36% a aproximadamente 44%, aproximadamente 37% a aproximadamente 43%, aproximadamente 38% a aproximadamente 42%, aproximadamente 39% a aproximadamente 41%, aproximadamente 40% a aproximadamente 41%, o de manera preferible aproximadamente 40,4% en peso de celulosa microcristalina.

En otro ejemplo adicional, la formulación comprende un estabilizador. El estabilizador también puede ser un antioxidante. Ejemplos de estabilizadores incluyen bisulfito de sodio. En un ejemplo, la formulación comprende aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,02% a aproximadamente 0,45%, aproximadamente 0,04% a aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,35%, aproximadamente 0,10% a aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,15% a aproximadamente 0,25%, aproximadamente 0,16% a aproximadamente 0,24%, aproximadamente 0,17% a aproximadamente 0,23%, aproximadamente 0,18% a aproximadamente 0,22%, aproximadamente 0,19% a aproximadamente 0,21%, o aproximadamente 0,2% en peso de bisulfito de sodio.

En otro ejemplo adicional, la formulación comprende un deslizante, tal como dióxido de silicio coloidal. En un ejemplo, la formulación comprende aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2,0%, aproximadamente 0,3% a aproximadamente 1,9%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5%, aproximadamente 0,7% a aproximadamente 1,4%, aproximadamente 0,8% a aproximadamente 1,2%, o aproximadamente 1,0 % en peso del dióxido de silicio coloidal.

En aún otro ejemplo adicional, la formulación también comprende un lubricante, tal como estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio. En un ejemplo, la formulación comprende aproximadamente 1% a aproximadamente 11%, aproximadamente 2% a aproximadamente 10%, aproximadamente 3% a aproximadamente 9%, aproximadamente 4% a aproximadamente 8%, aproximadamente 4% a aproximadamente 7%, aproximadamente 4,5% a aproximadamente 6%, o aproximadamente 5,0% en peso de estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio.

En aún otro ejemplo adicional, la formulación también comprende un desintegrante, tal como crospovidona. En un ejemplo, la formulación comprende de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10%, aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, aproximadamente 2% a aproximadamente 9%, aproximadamente 3% a aproximadamente 8%, aproximadamente 4% a aproximadamente 7%, aproximadamente 4% a aproximadamente 6%, o aproximadamente 5,0% en peso de crospovidona.

En aún otro ejemplo adicional, la formulación de tableta también puede comprender un agente regulador, tal como ácido cítrico. Cuando está presente, el ácido cítrico puede estar presente en aproximadamente 0,9% a aproximadamente 2,0%, aproximadamente 1,0% a aproximadamente 1,9%, aproximadamente 1,1% a aproximadamente 1,8%, aproximadamente 1,2% a aproximadamente 1,7%, aproximadamente 1,3% a aproximadamente 1,6%, aproximadamente 1,4% a aproximadamente 1,5% o aproximadamente 1,44% en peso.

En aún otro ejemplo adicional, la formulación de tableta también puede comprender un antiadherente, tal como talco. Cuando está presente, el talco puede estar presente en un porcentaje en peso aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2,0%, aproximadamente 0,2% a aproximadamente 1,9%, aproximadamente 0,3% a aproximadamente 1,8%, aproximadamente 0,4% a aproximadamente 1,7%, aproximadamente 0,4% a aproximadamente 1,6%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5%, aproximadamente 0,6% a aproximadamente 1,4%, aproximadamente 0,7% a aproximadamente 1,3%, aproximadamente 0,8% a aproximadamente 1,2%, aproximadamente 0,9% a aproximadamente 1,1% o aproximadamente 0,96% en peso.

La formulación oral también puede comprender un recubrimiento. Cuando está presente, el recubrimiento puede comprender opcionalmente Eudragit E100 y opcionalmente puede comprender una cantidad traza de disolvente (preferiblemente menos de aproximadamente 0,1% de etanol). En un ejemplo, la formulación comprende aproximadamente 1% a aproximadamente 8%, aproximadamente 2% a aproximadamente 7%, aproximadamente 2% a aproximadamente 6%, aproximadamente 2% a aproximadamente 5%, aproximadamente 3% a aproximadamente 4% o aproximadamente 3,4 % en peso por ciento de Eudragit E100.

La formulación oral también puede comprender un colorante de recubrimiento, tal como OPADRY® AMB Rojo. En un ejemplo, la formulación comprende aproximadamente 1% a aproximadamente 8%, aproximadamente 2% a aproximadamente 7%, aproximadamente 2% a aproximadamente 6%, aproximadamente 2% a aproximadamente 5%, aproximadamente 3% a aproximadamente 4% o aproximadamente 3,85% en peso de OPADRY® AMB Rojo.

En otro ejemplo, la divulgación se refiere a una tableta que comprende aproximadamente 190 a aproximadamente 205 mg de un compuesto de 9-aminometil tetraciclina, por ejemplo, 9-[(2,2-dimetilpropil amino)-metil]-minociclina, sal de tosilato. Preferiblemente, la tableta comprende aproximadamente 201,6 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal de tosilato (es decir, 150 mg de 9-[(2,2-dimetilpropil amino)-metil]-minociclina y 51,6 mg de contraión de tosilato).

En otro ejemplo adicional, la tableta comprende aproximadamente 140 mg a aproximadamente 180 mg, aproximadamente 145 mg a aproximadamente 175 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 170 mg, 155 mg a aproximadamente 165 mg o aproximadamente 161,1 mg de un diluyente, tal como lactosa.

- 5 En otro ejemplo adicional, la tableta comprende aproximadamente 290 mg a aproximadamente 315 mg, aproximadamente 295 mg a aproximadamente 310 mg, aproximadamente 295 mg a aproximadamente 305 mg, aproximadamente 300 mg a aproximadamente 305 mg, o aproximadamente 303,3 mg de un diluyente adicional, por ejemplo, celulosa microcristalina.

- 10 La composición de tableta también puede comprender además un estabilizador. El estabilizador puede ser bisulfito de sodio, que también es un antioxidante. En un ejemplo, la composición comprende aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2 mg, aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 2 mg, aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 2 mg, aproximadamente 0,4 mg a aproximadamente 2 mg, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1,9 mg, aproximadamente 0,6 mg a aproximadamente 1,8 mg, aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 1,7 mg, aproximadamente 0,8 mg a aproximadamente 1,6 mg, aproximadamente 0,9 mg a aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 2,0, aproximadamente 1,1 mg a aproximadamente 1,9 mg, aproximadamente 1,2 mg a aproximadamente 1,8 mg, aproximadamente 1,3 mg a aproximadamente 1,7 mg, aproximadamente 1,4 mg a aproximadamente 1,6 mg, o aproximadamente 1,5 mg de bisulfito de sodio por tableta.

- 20 En aún otro ejemplo adicional, la tableta comprende aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 35 mg a aproximadamente 45 mg, aproximadamente 35 mg a aproximadamente 40 mg, o aproximadamente 37,5 mg de un desintegrante, por ejemplo, crospovidona.

- 25 En aún otro ejemplo adicional, la tableta comprende un deslizante, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal. La tableta puede comprender aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 12,0 mg, aproximadamente 2,0 mg a aproximadamente 11,0 mg, aproximadamente 3,0 mg a aproximadamente 10,0 mg, aproximadamente 4,0 mg a aproximadamente 9,0 mg, aproximadamente 5,0 mg a aproximadamente 8,0 mg, aproximadamente 6,0 mg a aproximadamente 8,0 mg, aproximadamente 7,0 mg a aproximadamente 8,0 mg, o aproximadamente 7,5 mg de un deslizante, tal como dióxido de silicio coloidal.

- 30 En aún otro ejemplo adicional, la tableta comprende aproximadamente 10 mg a aproximadamente 110 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 35 mg a aproximadamente 40 mg, o aproximadamente 37,5 mg de un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio.

- 35 En aún otro ejemplo adicional, la tableta puede comprender un agente regulador tal como ácido cítrico, aunque se pueden usar otros ácidos. Cuando está presente, el agente regulador puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 11 mg a aproximadamente 19 mg, aproximadamente 12 mg a aproximadamente 18 mg, aproximadamente 13 mg a aproximadamente 17 mg, aproximadamente 14 mg a aproximadamente 16 mg, o aproximadamente 15 mg de agente regulador, por ejemplo, ácido cítrico.

- 40 La tableta también puede comprender un antiadherente para evitar que las tabletas se peguen. En un ejemplo, el antiadherente es talco. Cuando está presente, la composición comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 19 mg, aproximadamente 3 mg a aproximadamente 18 mg, aproximadamente 4 mg a aproximadamente 17 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 16 mg, aproximadamente 6 mg a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 7 mg a aproximadamente 14 mg, aproximadamente 8 mg a aproximadamente 13 mg, aproximadamente 9 mg a aproximadamente 12 mg, aproximadamente 9 mg a aproximadamente 11 mg o aproximadamente 10 mg de antiadherente, por ejemplo, talco, por tableta.

En aún otro ejemplo adicional, la tableta puede comprender un componente de recubrimiento. Los ejemplos de componentes de recubrimiento incluyen colorantes y polímeros de recubrimiento. Los ejemplos específicos incluyen OPADRY® AMB Rojo y Eudragit E100.

- 50 En aún otro ejemplo adicional, la tableta puede comprender un colorante de recubrimiento tal como OPADRY® AMB Rojo, aunque se pueden usar otros colorantes. La tableta puede comprender aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, o aproximadamente 15 mg a aproximadamente 45 mg, o aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40, o aproximadamente 25 mg a aproximadamente 35 mg, o aproximadamente 30 mg de colorante.

- 55 El recubrimiento puede colocarse en la tableta usando un solvente como etanol. La composición puede comprender trazas de etanol. En un ejemplo adicional, el recubrimiento comprende Eudragit E100. El Eudragit E100 puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 90 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 70 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 50 mg, o aproximadamente 40 mg por tableta.

En un ejemplo adicional, la formulación comprende 15% a aproximadamente 30%, aproximadamente 16% a aproximadamente 28%, aproximadamente 18% a aproximadamente 25%, aproximadamente 19% a aproximadamente 22%, aproximadamente 19,5% a aproximadamente 21,5%, o aproximadamente 20% en peso del ingrediente activo, por ejemplo, de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina sal de tosilato.

5 En un ejemplo adicional, la formulación comprende aproximadamente 50% a aproximadamente 90% de un diluyente o ingrediente inerte. Ejemplos de tales diluyentes incluyen, pero no se limitan a, lactosa y celulosa microcristalina. En un ejemplo adicional, la formulación comprende aproximadamente 10% a aproximadamente 60%, aproximadamente 10% a aproximadamente 30%, aproximadamente 11% a aproximadamente 29%, aproximadamente 12% a aproximadamente 28%, aproximadamente 13% a aproximadamente 27%, aproximadamente 14 % a
10 aproximadamente 26%, aproximadamente 15% a aproximadamente 25%, aproximadamente 16% a aproximadamente 24%, aproximadamente 17% a aproximadamente 23%, aproximadamente 18% a aproximadamente 22%, aproximadamente 19% a aproximadamente 22%, aproximadamente 19,5% a aproximadamente 21,5%, o de manera preferible, aproximadamente 20% de lactosa.

15 En otro ejemplo adicional, la formulación comprende aproximadamente 30% a aproximadamente 50%, aproximadamente 31% a aproximadamente 50%, aproximadamente 32% a aproximadamente 49%, aproximadamente 33% a aproximadamente 48%, aproximadamente 34% a aproximadamente 47%, aproximadamente 35 % a aproximadamente 46%, aproximadamente 36% a aproximadamente 45%, aproximadamente 37% a aproximadamente 44%, aproximadamente 38% a aproximadamente 43%, aproximadamente 39% a aproximadamente 42%,
20 aproximadamente 40% a aproximadamente 42%, o de manera preferible, aproximadamente 41,74% en peso de celulosa microcristalina.

En otro ejemplo adicional, la formulación comprende un estabilizador. El estabilizador también puede ser un antioxidante. Ejemplos de estabilizadores incluyen bisulfito de sodio. En un ejemplo, la formulación comprende aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,02% a aproximadamente 0,45%, aproximadamente 0,04% a aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,35%,
25 aproximadamente 0,10% a aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,15% a aproximadamente 0,25%, aproximadamente 0,16% a aproximadamente 0,24%, aproximadamente 0,17% a aproximadamente 0,23%, aproximadamente 0,18% a aproximadamente 0,22%, aproximadamente 0,19% a aproximadamente 0,21%, o aproximadamente 0,2% en peso de bisulfito de sodio.

30 En otro ejemplo adicional, la formulación comprende un deslizante, tal como dióxido de silicio coloidal. En un ejemplo, la formulación comprende aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,5%, aproximadamente 0,2% a aproximadamente 1,0%, aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,8%, aproximadamente 0,4% a aproximadamente 0,6% o aproximadamente 0,5% en peso de dióxido de silicio coloidal.

35 En aún otro ejemplo adicional, la formulación también comprende un lubricante, tal como estearato de magnesio. En un ejemplo, la formulación comprende aproximadamente 1% a aproximadamente 11%, aproximadamente 2% a aproximadamente 10%, aproximadamente 3% a aproximadamente 9%, aproximadamente 4% a aproximadamente 8%, aproximadamente 4% a aproximadamente 7%, aproximadamente 4,5% a aproximadamente 6%, o aproximadamente 5,0% en peso de estearato de magnesio.

40 En aún otro ejemplo adicional, la formulación también comprende un desintegrante, tal como crospovidona. En un ejemplo, la formulación comprende aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10%, aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, aproximadamente 2% a aproximadamente 9%, aproximadamente 3% a aproximadamente 8%, aproximadamente 4% a aproximadamente 7%, aproximadamente 4% a aproximadamente 6%, o aproximadamente 5,0% en peso de crospovidona.

45 En aún otro ejemplo adicional, la formulación de tableta también puede comprender un antiadherente, tal como talco. Cuando está presente, el talco puede estar presente en un porcentaje en peso de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2,0%, aproximadamente 0,2% a aproximadamente 1,9%, aproximadamente 0,3% a aproximadamente 1,8%, aproximadamente 0,4% a aproximadamente 1,7%, aproximadamente 0,4% a aproximadamente 1,6%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5%, aproximadamente 0,6% a aproximadamente 1,4%, aproximadamente 0,7% a aproximadamente 1,3%, aproximadamente 0,8% a aproximadamente 1,2%, aproximadamente 0,9% a aproximadamente 1,1% o aproximadamente 1,00% en peso.

50 En otro ejemplo, la divulgación se refiere a una tableta que comprende aproximadamente 70 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 80 mg a aproximadamente 180 mg, aproximadamente 90 mg a aproximadamente 160 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 140 mg, o aproximadamente 120 mg a 135 mg de una 9-[(2,2-dimetilpropil amino)-metil]-minociclina sal de tosilato. Preferiblemente, la tableta comprende aproximadamente 132,8 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal de tosilato.

55 En otro ejemplo adicional, la tableta comprende aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 60 mg a aproximadamente 140 mg, aproximadamente 70 mg a aproximadamente 130 mg, 80 mg a aproximadamente 120 mg, 90 mg a aproximadamente 110 mg o aproximadamente 100 mg de un diluyente, tal como lactosa.

En otro ejemplo adicional, la tableta comprende aproximadamente 150 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 170 mg a aproximadamente 230 mg, aproximadamente 180 mg a aproximadamente 220 mg, aproximadamente 190 mg a aproximadamente 210 mg, o aproximadamente 208,70 mg de un diluyente adicional, por ejemplo, celulosa microcristalina.

5 La composición de tableta también puede comprender además un estabilizador. El estabilizador puede ser bisulfito de sodio, que también es un antioxidante. En un ejemplo, la composición comprende aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2 mg, aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 1,9 mg, aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 1,8 mg, aproximadamente 0,4 mg a aproximadamente 1,7 mg, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1,6 mg, aproximadamente 0,6 mg a aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 1,4 mg, aproximadamente 0,8 mg a aproximadamente 1,3 mg, aproximadamente 0,9 mg a aproximadamente 1,2 mg, aproximadamente 0,95 mg a aproximadamente 1,1 mg, o aproximadamente 1,0 mg de bisulfito de sodio por tableta.

15 En aún otro ejemplo adicional, la tableta comprende aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 22 mg a aproximadamente 28 mg, o aproximadamente 25,0 mg de un desintegrante, por ejemplo, crospovidona.

20 En aún otro ejemplo adicional, la tableta comprende un deslizante, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal. La tableta puede comprender aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10,0 mg, aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 8,0 mg, aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 6,0 mg, aproximadamente 1,3 mg a aproximadamente 4,0 mg, aproximadamente 1,8 mg a aproximadamente 3,0 mg, aproximadamente 2,1 mg a aproximadamente 2,8 mg, aproximadamente 2,4 mg a aproximadamente 2,6 mg, o aproximadamente 2,5 mg de un deslizante, tal como dióxido de silicio coloidal.

25 En aún otro ejemplo adicional, la tableta comprende aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 18 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 22 mg a aproximadamente 28 mg, o aproximadamente 25,0 mg de un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio.

30 La tableta también puede comprender un antiadherente para evitar que las tabletas se peguen. En un ejemplo, el antiadherente es talco. La composición comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 1,5 mg a aproximadamente 9 mg, aproximadamente 2,0 mg a aproximadamente 8 mg, aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 3,0 mg a aproximadamente 6 mg, aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 5,8 mg, aproximadamente 4,0 mg a aproximadamente 5,6 mg, aproximadamente 4,5 mg a aproximadamente 5,4 mg, aproximadamente 4,8 mg a aproximadamente 5,3 mg, aproximadamente 4,9 mg a aproximadamente 5,1 mg o aproximadamente 5 mg de antiadherente, por ejemplo, talco, por tableta.

35 Se apreciará que los componentes diluyente, estabilizador, desintegrante, deslizante y lubricante también pueden denominarse aquí como portadores farmacéuticamente aceptables en las formulaciones descritas aquí. Por lo tanto, se puede decir que las formulaciones comprenden, por ejemplo, bisulfato de sodio, dióxido de silicio, lactosa, estearil fumarato de sodio, celulosa microcristalina, o combinaciones de los mismos como un portador farmacéuticamente aceptable.

40 En un ejemplo adicional, la divulgación también se refiere a una tableta que comprende: aproximadamente un 10-15% en peso de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina o una de sus sales (por ejemplo, sal de tosilato); aproximadamente 50-90% en peso de un diluyente; aproximadamente 0,01-0,5% en peso de un estabilizador; aproximadamente 0,2-1,0% en peso de un deslizante; aproximadamente 3-10% en peso de un desintegrante; aproximadamente 3-10% en peso de un lubricante; aproximadamente 0,5-3,0% en peso de un agente regulador; aproximadamente 0,1-2,0% en peso de un antiadherente; y aproximadamente 1-6% en peso de un componente de recubrimiento.

45 En aún otro ejemplo adicional, la divulgación también incluye tabletas que consisten en aproximadamente 15-30% en peso de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal de tosilato; aproximadamente 15-25% en peso de lactosa; aproximadamente 35-45% en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente 0,17-0,22% en peso de bisulfito de sodio; aproximadamente 0,4-0,6% en peso de dióxido de silicio; aproximadamente 4,5-5,5% en peso de estearato de magnesio; aproximadamente 4,5-5,5% de crospovidona; aproximadamente 0,9-1,1% de talco. En un ejemplo adicional, la tableta de la divulgación consiste esencialmente en los componentes enumerados anteriormente.

50 En un ejemplo adicional, la divulgación también incluye tabletas que consisten en aproximadamente 26,56% en peso de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal de tosilato; aproximadamente 20,00% en peso de lactosa; aproximadamente un 41,74% en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente 0,20% en peso de bisulfito de sodio; aproximadamente 0,50% en peso de dióxido de silicio; aproximadamente 5,00% en peso de estearato de

magnesio; aproximadamente 5,00% de crospovidona; aproximadamente 1,00% de talco. En un ejemplo adicional, la tableta de la divulgación consiste esencialmente en los componentes enumerados anteriormente.

En aún otro ejemplo, la divulgación también se refiere a una formulación oral que comprende una tableta con un núcleo que pesa aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, aproximadamente 480 mg a aproximadamente 520 mg, aproximadamente 490 mg a aproximadamente 510 mg, aproximadamente 495 mg a aproximadamente 505 mg, o aproximadamente 500 mg.

En aún otro ejemplo adicional, la divulgación incluye tabletas que comprenden: aproximadamente 13-14% en peso de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal de tosilato; aproximadamente 40-60% en peso de lactosa; aproximadamente 10-30% en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente 0,05-0,15% en peso de bisulfito de sodio; aproximadamente 0,4-0,6% en peso de dióxido de silicio; aproximadamente 5-6,5% en peso de estearato de magnesio 35; alrededor de 4-6% de crospovidona; aproximadamente 1,0-2,0% en peso de ácido cítrico; aproximadamente 0,7-1,2% en peso de talco; y aproximadamente 3-5% de Eudragit E100.

En aún otro ejemplo adicional, la divulgación también incluye tabletas que consisten en aproximadamente 13-14% en peso de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal de tosilato; aproximadamente 45-55% en peso de lactosa; aproximadamente 15-25% en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente 0,07-0,12% en peso de bisulfito de sodio; aproximadamente 0,4-0,55% en peso de dióxido de silicio; aproximadamente 5,5-6,0% en peso de estearato de magnesio; aproximadamente 4,5-5% de crospovidona; aproximadamente 1,25-1,75% en peso de ácido cítrico; aproximadamente 0,7-1,2% en peso de talco; y aproximadamente 3-5% de Eudragit E100. En un ejemplo adicional, la tableta de la divulgación consiste esencialmente en los componentes enumerados anteriormente.

En un ejemplo adicional, la divulgación también se refiere a una tableta que comprende: aproximadamente 10-30% en peso de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina o una de sus sales (por ejemplo, sal de tosilato); aproximadamente 50-90% en peso de un diluyente; aproximadamente 0,01-0,5% en peso de un estabilizador; aproximadamente 0,2-2,0% en peso de un deslizante; aproximadamente 3-10% en peso de un desintegrante; aproximadamente 3-10% en peso de un lubricante; aproximadamente 0-3,0% en peso de un agente regulador; aproximadamente 0-2,0% en peso de un antiadherente; y aproximadamente 1-6% en peso de un componente de recubrimiento tal como un colorante de recubrimiento.

En aún otro ejemplo adicional, la divulgación también incluye tabletas que consisten en aproximadamente 13-30% en peso de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal de tosilato; aproximadamente 15-25% en peso de lactosa; aproximadamente 35-45% en peso de celulosa microcristalina; aproximadamente 0,17-0,22% en peso de bisulfito de sodio; aproximadamente 0,9-1,1% en peso de dióxido de silicio; aproximadamente 4,5-5,5% en peso de estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio; aproximadamente 4,5-5,5% de crospovidona; sin ácido cítrico; sin talco; sin Eudragit E100, y aproximadamente 3-4,5% OPADRY® AMB Rojo. En un ejemplo adicional, la tableta de la divulgación consiste esencialmente en los componentes enumerados anteriormente.

En aún otro ejemplo adicional, la divulgación también incluye una tableta que consiste en: aproximadamente 195-205 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal de tosilato; aproximadamente 155-165 mg de lactosa; aproximadamente 295-310 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 1,0-2,0 mg de bisulfito de sodio; aproximadamente 30-50 mg de crospovidona; aproximadamente 6-8 mg de dióxido de silicio; aproximadamente 30-50 mg de estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio; opcionalmente aproximadamente 12,5-17,5 mg de ácido cítrico; de manera opcional aproximadamente 7,5-12,5 mg de talco; opcionalmente aproximadamente 30-50 mg de Eudragit E100, y aproximadamente 20-40 mg de OPADRY® AMB Rojo.

En aún otro ejemplo adicional, la divulgación también incluye una tableta que consiste en: aproximadamente 135-140 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal de tosilato; aproximadamente 500-525 mg de lactosa; aproximadamente 200-210 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 0,5-1,5 mg de bisulfito de sodio; aproximadamente 40-60 mg de crospovidona; aproximadamente 4-6 mg de dióxido de silicio; aproximadamente 50-70 mg de estearato de magnesio; aproximadamente 12,5-17,5 mg de ácido cítrico; aproximadamente 7,5-12,5 mg de talco 15; y aproximadamente 30-50 mg de Eudragit E100.

La divulgación también se refiere, al menos en parte, a una tableta que consiste en: aproximadamente 138,5 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal de tosilato; aproximadamente 515 mg de lactosa; aproximadamente 205,5 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 1,0 mg de bisulfito de sodio; aproximadamente 50 mg de crospovidona; aproximadamente 5,0 mg de dióxido de silicio; aproximadamente 60 mg de estearato de magnesio 20; aproximadamente 15 mg de ácido cítrico; aproximadamente 10 mg de talco; y aproximadamente 40 mg de Eudragit E100.

Las tabletas de la divulgación se pueden formar usando métodos de compresión directa. Por ejemplo, las tabletas pueden formarse usando una presión de aproximadamente 20 kPa y pueden prepararse en tabletas recubiertas tales como tabletas de forma ovalada.

Las tabletas de la divulgación se pueden formar usando un método de compactación de rodillos. Por ejemplo, las tabletas formadas por un método de compactación por rodillos pueden tener una dureza de 2 Kp a aproximadamente 20 Kp, aproximadamente 3 Kp a aproximadamente 18 Kp, aproximadamente 4 Kp a aproximadamente 16 Kp,

aproximadamente 5 Kp a aproximadamente 15 Kp, aproximadamente 6 Kp a aproximadamente 15 Kp, aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 14,5 Kp, aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 10 Kp, aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 8 Kp, aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 7 Kp, o aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 6,8 Kp. Por ejemplo, las tabletas tienen una dureza media de aproximadamente 6,5 Kp.

En un ejemplo, el proceso de formulación usa compactación por rodillos para aumentar el tamaño de partícula de la mezcla. Por ejemplo, en algunos ejemplos, la compactación por rodillos permite una mayor carga de fármaco en la formulación, tal como una carga de fármaco superior al 10% en peso.

En un ejemplo, las tabletas se formulan de acuerdo con las cantidades en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Material	mg/tableta	% p/p	Función
9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina	150 (activa)	20,0 (activa)	Activa
Tosilato y otras impurezas ¹ API	51,6	6,9	Contraíón API
Lactosa ²	161,1	21,5	Diluyente
Celulosa microcristalina	303,3	40,4	Diluyente
Bisulfito de sodio	1,5	0,2	Estabilizante
Crospovidona	37,5	5,0	Desintegrante
Dióxido de silicio coloidal	7,5	1,0	Deslizante
Estearil fumarato de sodio	37,5	5,0	Lubricante
Total	750,0	100,0	
Tableta recubierta			
OPADRY® AMB Rojo	~ 30,0	3,85	recubrimiento de color
Total	780,00		

En otro ejemplo, las tabletas se formulan de acuerdo con las cantidades en la Tabla 2 a continuación

Tabla 2

Material	mg/tableta	% p/p
9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina tosilato	132,80	26,56
Lactosa	100,00	20,00
Celulosa microcristalina 200	208,70	41,74
Bisulfito de sodio	1,00	0,20
Dióxido de silicio	2,50	0,50
Crospovidona	25,00	5,00
Talco	5,00	1,00
Estearato de magnesio	25,00	5,00
Total	500,0	100,0

Formulaciones de cápsulas orales

En otro ejemplo, la divulgación también presenta una formulación oral que comprende aproximadamente 90-120 mg de un compuesto de 9-aminometirtetraciclina, por ejemplo, 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina o una sal de

la misma y un portador farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo adicional, la 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina es una base libre.

En otro ejemplo, la divulgación también presenta una formulación oral que comprende aproximadamente 70-200 mg de una sal de tosilato de 9-[(2,2-dimetilpropil amino)-metil]-minociclina.

- 5 En otro ejemplo adicional, el portador farmacéuticamente aceptable comprende un estabilizador y/o antioxidante tal como bisulfito de sodio. La composición también puede comprender un deslizante, tal como sílica, por ejemplo, sílica coloidal anhidra.

La formulación se puede colocar en una cápsula tal como, por ejemplo, una cápsula blanca opaca de HPMC, tamaño 0.

- 10 En un ejemplo adicional, la formulación de cápsula oral comprende aproximadamente 95 mg a aproximadamente 115 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 110 mg o aproximadamente 105 mg de base libre de 9-[(2,2-dimetilpropil amino)-metil]-minociclina.

- La formulación también puede comprender aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,15 mg, aproximadamente 0,10 mg a aproximadamente 1,10 mg, o aproximadamente 1,05 mg de bisulfito de sodio y aproximadamente 0,09 mg a aproximadamente 0,115 mg, aproximadamente 0,10 mg a aproximadamente 0,11 mg, o aproximadamente 0,105 mg de sílica coloidal anhidra. Se apreciará que la sílica coloidal anhidra también puede denominarse portador farmacéuticamente aceptable en las formulaciones descritas en el presente documento.

- En un ejemplo adicional, la divulgación presenta una formulación de cápsula oral que consiste en aproximadamente 95-115 mg de base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, 0,95-1,15 mg de bisulfito de sodio, aproximadamente 0,09-0,115 mg de sílica coloidal anhidra y una cápsula.

- En otro ejemplo, la formulación de cápsula oral comprende aproximadamente 70 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 80 mg a aproximadamente 180 mg, aproximadamente 90 mg a aproximadamente 160 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 140 mg o aproximadamente 120 mg a 135 mg. mg de una sal de tosilato de 9-[(2,2-dimetilpropil amino)-metil]-minociclina. Preferiblemente, la cápsula comprende aproximadamente 132,8 mg de sal de tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina.

- En un ejemplo adicional, la formulación de cápsula también puede comprender aproximadamente 120-135 mg de sal de tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 90-110 mg de lactosa; aproximadamente 190-220 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 0,8-1,2 mg de bisulfito de sodio; aproximadamente 20-30 mg de crospovidona; aproximadamente 2-3 mg de dióxido de silicio; aproximadamente 20-30 mg de estearato de magnesio; y aproximadamente 4-6 mg de talco.

- En un ejemplo adicional, la formulación de cápsula comprende aproximadamente 132,80 mg de sal de tosilato de 9-[(2,2-dimetilpropil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 100,00 mg de lactosa; aproximadamente 208,70 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 1,00 mg de bisulfito de sodio; aproximadamente 25,00 mg de crospovidona; aproximadamente 2,50 mg de dióxido de silicio; aproximadamente 25,00 mg de estearato de magnesio; y aproximadamente 5,00 mg de talco. En un ejemplo adicional, la tableta de la divulgación consiste esencialmente en los componentes listados anteriormente.

- Las cápsulas se pueden fabricar usando el siguiente proceso. Primero, cada uno de los ingredientes listados en la Tabla 3 a continuación se prepararon individualmente. El compuesto de tetraciclina, 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, base libre, se pasó a través de un tamiz de 500 micrómetros y se pesó en la cantidad de formulación. Se colocó bisulfito de sodio en un mortero y se molió hasta romper los cristales. Luego, el bisulfito de sodio se pasó a través de un tamiz de 300 micrones y se pesó en su cantidad de formulación. La sílica coloidal anhidra (AEROSIL) se pasó a través de un tamiz de 710 micrones y también se pesó en su cantidad de formulación, como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

Material	Cantidad ^a
Base libre de 9 -[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina	421 g ^b
Bisulfito de sodio	4,21 g
Sílica coloidal anhidra	0,425 g
Cápsula opaca blanca HPMC tamaño 0	4000
^a Pueden ocurrir variaciones menores en las cantidades ($\pm 10\%$) durante el proceso de desarrollo del fármaco.	
^b Cantidad corregida	

Después de pasar la base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, y el bisulfito de sodio a través de los respectivos tamices, la base libre se colocó en un recipiente de acero inoxidable y se añadió el bisulfito de sodio. La mezcla se mezcló durante diez minutos antes de añadir la sílica coloidal anhidra (AEROSIL). Después de agregar la sílica, la mezcla se combinó durante cinco minutos. Las cápsulas de HPMC se llenaron a mano y se registraron los pesos de cada una.

Formulación inyectable

La presente invención proporciona una formulación inyectable que comprende 90-110 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina y uno o más componentes seleccionados de un lioprotector en el que el lioprotector es un azúcar, un anti-oxidante, un compuesto de ajuste de pH y un portador farmacéuticamente aceptable, en el que el pH de la formulación es de 4,0 a 4,5.

En una realización, la invención también presenta una formulación inyectable que comprende aproximadamente 90-110 mg de base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina y un portador farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un portador acuoso).

En una realización adicional, la formulación para inyección puede comprender aproximadamente 90-110 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina y uno o más componentes seleccionados de una base libre, un lioprotector, un antioxidante, un compuesto de ajuste de pH y un portador.

Ejemplos de lioprotectores incluyen, por ejemplo, azúcares tales como sacarosa. La formulación (por ejemplo, para un vial que contiene aproximadamente 100 mg del compuesto de tetraciclina) puede comprender aproximadamente 90 a aproximadamente 110 mg, aproximadamente 95 mg a aproximadamente 105 mg o aproximadamente 100 mg de sacarosa.

Ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a bisulfito de sodio. La formulación inyectable (por ejemplo, para un vial que contiene aproximadamente 100 mg del compuesto de tetraciclina) puede comprender aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1 mg, aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,05 mg o aproximadamente 1,0 mg de bisulfito de sodio.

La formulación también puede comprender ácidos y bases que se pueden usar para ajustar el pH de la composición a 4,2. Ejemplos de tales compuestos incluyen ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

En una realización adicional, la invención se refiere, al menos en parte, a una formulación inyectable, que comprende aproximadamente 90-110 mg de base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, 90-110 mg de sacarosa, 0,9-1,1 mg de bisulfito de sodio y un portador acuoso.

En otra realización adicional, la invención también presenta una formulación inyectable, que consiste en aproximadamente 100 mg de base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, 100 mg de sacarosa, 1 mg de bisulfito de sodio, compuestos de ajuste de pH y un portador acuoso.

En la Tabla 4 a continuación, se describe la composición de una formulación inyectable por lotes de base libre de 9-[(2,2, dimetil-propil amino)-metil]-minociclina para un vial de 100 mg.

Tabla 4

Material	Cantidad	Función
Base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina	174,8 g	Ingrediente activo
Sacarosa	174,8 g	T.voprotectant
Bisulfito de sodio	1,75 g	Anti-oxidante
Ácido clorhídrico 1 M	402,0 g	ajuste de pH
Ácido clorhídrico 0,1 M	Según sea necesario hasta pH 4,2	ajuste de pH
Hidróxido de sodio 0,1 M	Según sea necesario hasta pH 4,2	ajuste de pH
Agua	Hasta una masa total de lote de 5,82 kg	Medio de disolución para filtración estéril

La formulación inyectable se puede preparar cargando primero un recipiente con agua (4,662 litros) y 174,8 gramos de sacarosa. También se añadieron 372 gramos de ácido clorhídrico 1 M y 1,75 g de bisulfito de sodio. A continuación, se añadieron 174,8 g de base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina. Después de añadir el compuesto

de tetraciclina, se ajustó el pH de 4,0 a 4,5 usando hidróxido de sodio 0,1 M o ácido clorhídrico 0,1 M, según fuera apropiado. El peso de la solución resultante se ajustó a 5,82 kg con agua adicional. Después, la mezcla se filtró a través de un filtro estéril de 0,22 µm. A continuación, se llenaron viales de vidrio de tipo 1 con 3,5 g de la solución por vial.

- 5 También se puede preparar una formulación inyectable que usa la sal de tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina. La Tabla 5 proporciona una formulación de ejemplo.

Tabla 5

Material	Cantidad	Function
Base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina	591,7 g	Ingrediente activo
Tosylate ¹	185,5 g	contraíón API
Sacarosa	591,7 g	Lioprotector
Bisulfito de sodio	5,9 g	Anti-oxidante
Ácido clorhídrico 1 M	197,0 g	ajuste de pH
Ácido clorhídrico 2 M	150,0 g	ajuste de pH
Hidróxido de sodio 2 M	0 g	ajuste de pH
Agua	Según sea necesario para una masa total de lote de 19,72 kg	Medio de disolución para filtración estéril

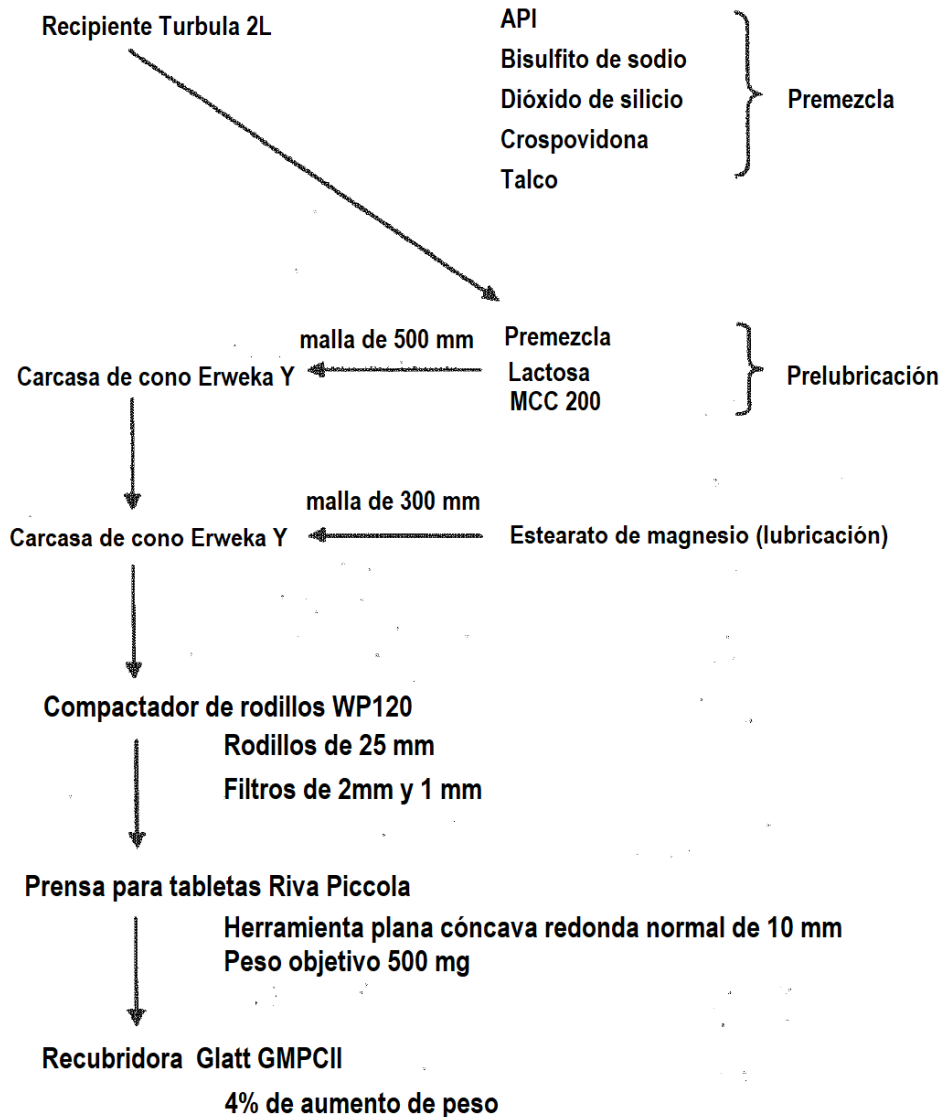
Compactación por rodillos

- 10 En otro ejemplo, la divulgación presenta una formulación de tableta oral que consiste en: aproximadamente 120-135 mg de sal de tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina; aproximadamente 90-110 mg de lactosa; aproximadamente 190-220 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 0,8-1,2 mg de bisulfito de sodio; aproximadamente 20-30 mg de crospovidona; aproximadamente 2-3 mg de dióxido de silicio; aproximadamente 20-30 mg de estearato de magnesio; y aproximadamente 4-6 mg de talco.
- 15 En un ejemplo adicional, la divulgación presenta una formulación de tableta oral que consiste en tabletas que pesan aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, aproximadamente 480 mg a aproximadamente 520 mg, aproximadamente 490 mg a aproximadamente 510 mg, aproximadamente 495 mg a aproximadamente 505 mg, o aproximadamente 500 mg.
- 20 En un ejemplo adicional, la divulgación presenta una formulación de tableta oral que consiste en tabletas con una dureza media de aproximadamente 2 Kp a aproximadamente 20 Kp, aproximadamente 3 Kp a aproximadamente 18 Kp, aproximadamente 4 Kp a aproximadamente 16 Kp, aproximadamente 5 Kp a aproximadamente 15 Kp, aproximadamente 6 Kp a aproximadamente 15 Kp, aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 14,5 Kp, aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 10 Kp, aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 8 Kp, aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 7 Kp, o aproximadamente 6,3 Kp a aproximadamente 6,8 Kp. En un
- 25 ejemplo preferido, la divulgación también presenta una formulación de tableta con una dureza media de aproximadamente 6,5 Kp.

En un ejemplo adicional, la divulgación presenta una formulación de tabletas orales que consiste en comprimidos preparados mediante un proceso de compactación de rodillos.

El proceso de compactación por rodillos se ilustra en el Esquema 1 a continuación.

Esquema 1



El proceso de compactación por rodillos mejoró significativamente la carga del fármaco. Debido a las propiedades físicas de la 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, o una sal de la misma (API), por ejemplo, tamaño de partícula pequeño, características de flujo deficiente, tendencia a adherirse a las caras de la tinción de la tableta y, por lo tanto, el gran volumen de relleno y lubricante necesario, un proceso de compresión directa logró una carga de fármaco del 10%, por ejemplo, 100 mg en una tableta de 1 g. El proceso de compactación por rodillos superó estas limitaciones y dio una mezcla con un tamaño de partícula más grande y mejores características de flujo, y aumentó la carga de fármaco al 20%.

Etapa 1: formulación de tableta

El peso objetivo del núcleo de la tableta es de 500 mg. La dosis es de 100 mg de equivalente de base libre de agente activo, el ensayo API es del 75,3%. Los datos de formulación se proporcionan en la Tabla 2.

Etapa 2: Mezclado y granulación

La mezcla se fabricó y se tomaron muestras antes de la lubricación para determinar la uniformidad. Se eliminaron cinco muestras de toda la mezcla. Los datos de prelubricación se proporcionan en la Tabla 6.

Tabla 6

No. de muestra	Ensayo
1	20,5 %
2	21,4 %
3	20,4 %
4	20,4 %
5	21,0 %
Media	20,7 %
RSD	2,1 %
Objetivo	21,05

Se logró una mezcla uniforme. La mezcla se lubricó luego usando estearato de magnesio al 5% y se granuló usando un compactador con rodillos Alexanderwerk WP120, con la siguiente configuración:

Velocidad alimentadora de tornillos:	35 RPM	Rodillos:	partes de 25 mm
Velocidad de los rodillos:	10 RPM	Prefiltrado:	2 mm
Pregranulador:	65,9 RPM	Filtrado fino:	1 mm
Granulador fino:	85 RPM		
Presión:	30 Bar		
Control de intervalo:	ACTIVADO		
Fijación de Intervalo:	1 mm		
Vacío:	ACTIVADO		

5

Los gránulos se muestrearon para determinar la uniformidad después del proceso de lubricación y granulación. Se eliminaron cinco muestras de toda la mezcla. La Tabla 7 proporciona datos de muestreo postlubricación y granulación. Se obtuvieron gránulos uniformes.

Tabla 7

No. de muestra	Ensayo
1	20,5 %
2	20,3 %
3	20,1 %
4	20,5 %
5	20,5 %
Media	20,4 %
RSD	0,9 %
Objetivo	20,0

10

El tamaño de partícula se evaluó antes y después de la granulación. Las Figuras 1 y 2 muestran el porcentaje retenido en el tamaño de malla. El proceso de granulación disminuyó significativamente el contenido fino. Este cambio en la partícula mejoró las características de flujo y disminuyó la tendencia a adherirse a la API y, por lo tanto, permitió aumentar la carga de fármaco.

Etapa 3: Compresión

- 5 Los gránulos se usaron para comprimir tabletas usando una prensa para tabletas Riva Piccola. Los gránulos fluyeron bien desde la tolva. Se usó una herramienta cóncava normal redonda con un diámetro de 10 mm. Se logró el peso de la tableta de 500 mg. Las tabletas se comprimieron para obtener la tableta más dura sin estresar el equipo. Luego se comprimió una gama de tabletas más blandas. La desintegración se realizó en las tabletas obtenidas. Tanto los pesos de las tabletas como los valores de dureza muestran baja variabilidad. Los gránulos fluyeron bien durante la compresión. La Tabla 8 proporciona las propiedades de las tabletas.

Tabla 8

Dureza media (Kp)	6,56(0,35)	9,54(0,25)	12,63(0,11)	14,26(0,37)
Grosor (mm)	6,32	6,10	5,93	5,87
Peso de la tableta (mg)	493,9(0,35)	495,8(2,4)	492,5(1,6)	496,5(3,0)
Desintegración (min)	11-12	18-21	>30	>30

- 10 El resto de los gránulos se comprimieron a una dureza de aproximadamente 6,5 Kp (dureza real 6,66 Kp SD 0,52). El peso promedio de la tableta fue 494,0 mg con una RSD de 0,51%.

Etapa 4: Recubrimiento

El lote de la tableta se dividió en dos sub lotes. Un lote fue recubierto con Eudragit E100 usando una solución a base de etanol. Se logró un aumento de peso del 4% en 2 horas.

- 15 El segundo lote de tabletas se recubrió utilizando un sistema de barrera de humedad Opadry® AMB a base de agua. El aumento de peso requerido del 4% se logró en menos de una hora. Las tabletas producidas tenían poca o ninguna erosión visible del borde.

- 20 Debe entenderse que en donde sea que se proporcionen valores e intervalos aquí, por ejemplo, en cantidades, dosificaciones, etc., todos los valores e intervalos abarcados por estos valores e intervalos, están destinados a estar abarcados dentro del alcance de la presente invención. Además, todos los valores en estos valores e intervalos también pueden ser los límites superiores o inferiores de un intervalo.

- 25 Las personas experimentadas en la materia reconocerán, o serán capaces de determinar usando no más que la experimentación de rutina, numerosos equivalentes a los procedimientos, realizaciones, reivindicaciones y ejemplos específicos descritos aquí. Dichos equivalentes se consideran dentro del alcance de esta invención y están cubiertos por las reivindicaciones adjuntas a la misma.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación inyectable que comprende 90-110 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina y uno o más componentes seleccionados de un lioprotector en el que el lioprotector es un azúcar, un antioxidante, un compuesto de ajuste de pH y un portador farmacéuticamente aceptable, en el que el pH de la formulación es de 4,0 a 4,5.
2. La formulación inyectable de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el azúcar es sacarosa.
3. La formulación inyectable de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la formulación comprende 100 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina y 100 mg de sacarosa.
- 10 4. La formulación inyectable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el pH de la formulación es 4,2.
5. La formulación inyectable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el compuesto de ajuste del pH es ácido clorhídrico o hidróxido de sodio.
6. La formulación inyectable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina es la sal de tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina.
- 15 7. La formulación inyectable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en terapia.
8. La formulación inyectable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto.
9. La formulación inyectable para uso de la reivindicación 8, en la que el sujeto es un humano.

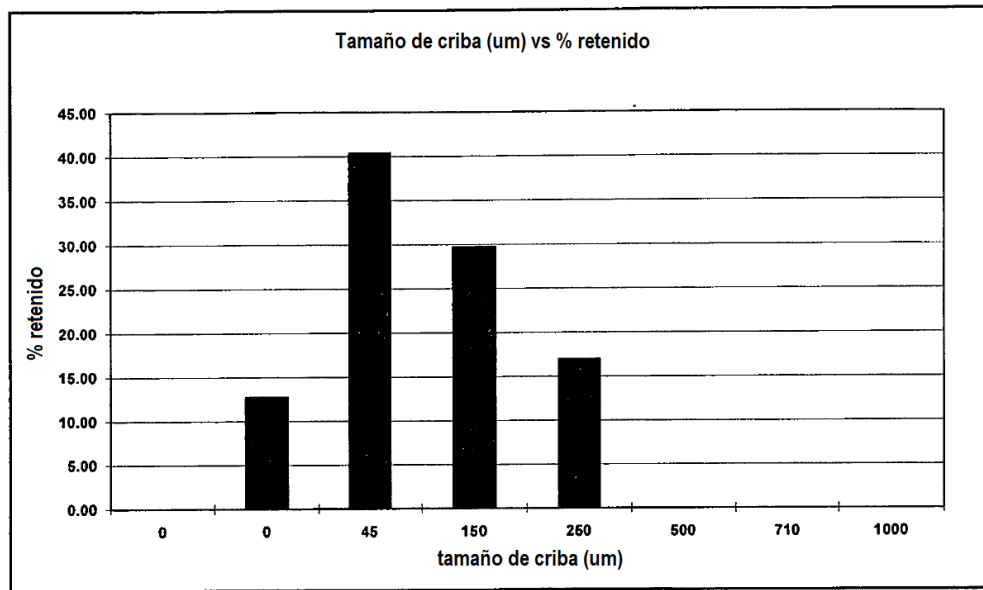


Figura 1

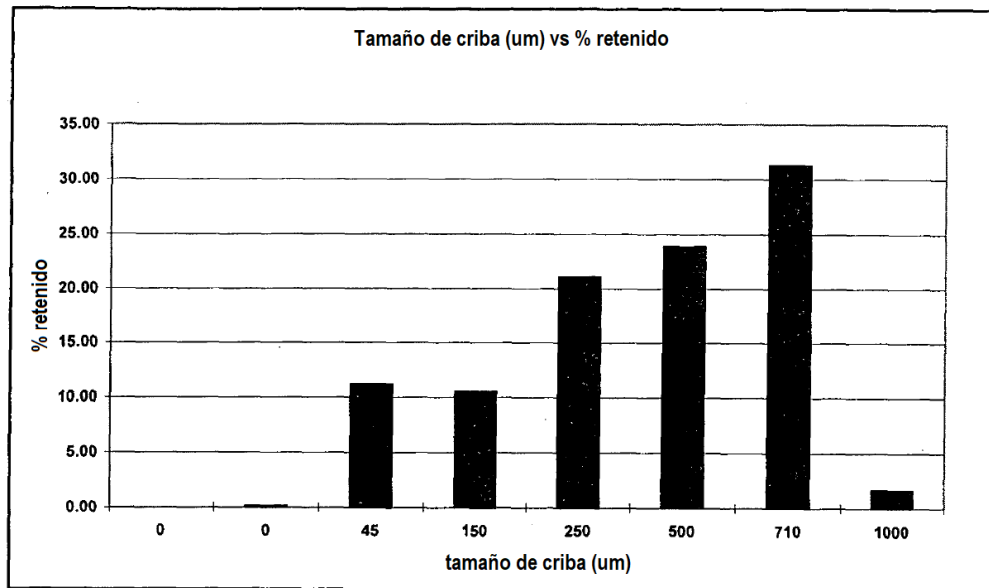


Figura 2