

OPS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

0.7

PGT

SON 2 OPOSITORES Industrial

* 2 Oficios distintos

INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-132833-00000-0000

010-10-26 16:15:28

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONAL

PRESENTACION

Folios: 92

C.D.C-G.

CIÓN

21. EXPEDIENTE No.

10-132833

54. TÍTULO

FORMULACIONES ORALES E INECTABLES DE COMPUESTOS DE

TETRACICLINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

PARATEK PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO

BOSTON, MASSACHUSETTS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

18-10-2010



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-132833- -00000-0000

Fecha: 2010-10-26 16:15:28 Dep. 2020 DIR.NUEVÁSCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.

☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: PARATEK PHARMACEUTICALS, INC.

Sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Massachusetts, Estados Unidos de América.

Dirección: 75 Kneeland Street, Boston, Massachusetts 02111, Estados Unidos de América

Domicilio: Boston, Massachusetts, Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

35.456.344

T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)

(72)

1. Sean JOHNSTON

4360 Wismer Road, Doylestown, Pennsylvania 18901, Estados Unidos de América

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/001973

Fecha: 30 de marzo de 2009

Publicación Internacional No. WO 2009/120389 A8

Fecha: 1 de octubre de 2009

6

Título (54)

FORMULACIONES ORALES E INYECTABLES DE COMPUESTOS DE TETRACICLINA

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 031/065

8

Prioridad

SI☒ NO☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

28 de marzo de 2008

(31) Número de Solicitud

61/040,398

9

Comprobante de pago No.: 10-80,721

Comprobante de pago No.: 10-87,943

Comprobante de pago No.: 10-87,955

Fecha: 27 de septiembre de 2010

Fecha: 20 de octubre de 2010

Fecha: 20 de octubre de 2010

2

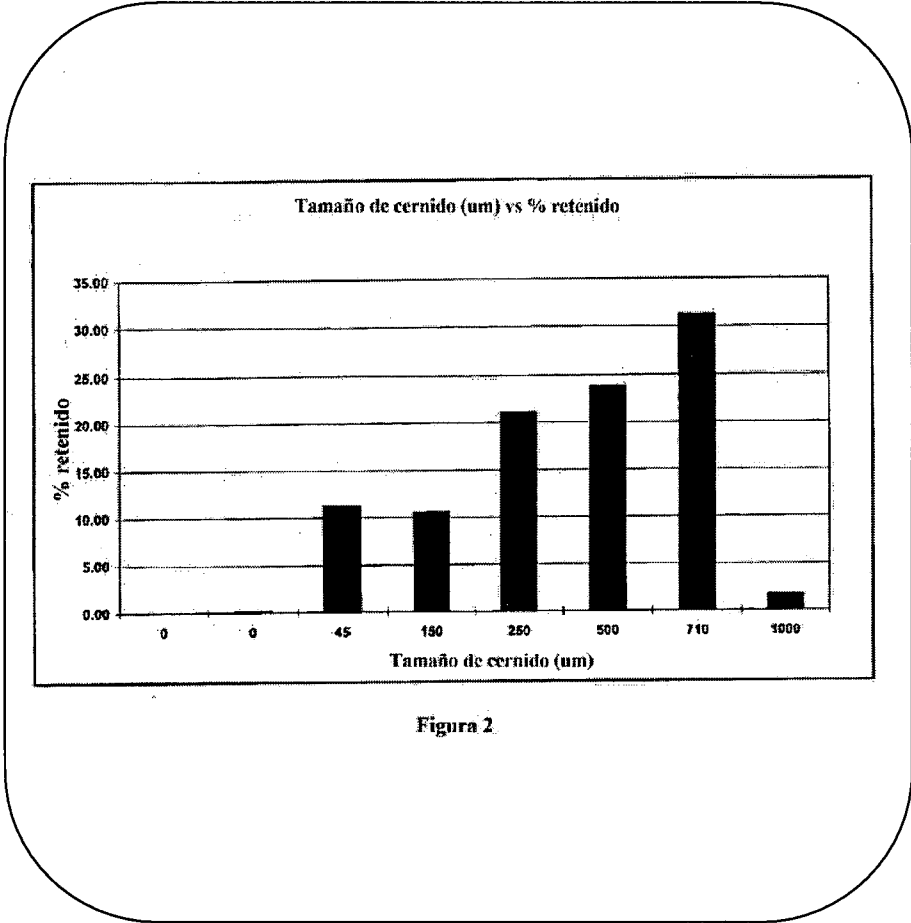
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 10 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$260.000.oo.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA : Luz Clemencia Obispo
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/120389 A8

Descripción:

Páginas 22 en el idioma original

Páginas 42 en español

Reivindicaciones: Número (s) 20

Figuras: Número (s) 2

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio en las direcciones del Agente y el Inventor.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 October 2009 (01.10.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/120389 A8

(51) International Patent Classification:
A61K 31/65 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/001973

(22) International Filing Date:
30 March 2009 (30.03.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/040,398 28 March 2008 (28.03.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
PARATEK PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 75
Kneeland Street, Boston, Massachusetts 02111 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): JOHNSTON, Sean
[US/US]; 4360 Wismer Road, Doylestown, Pennsylvania
18901 (US).

(74) Agent: ELRIFI, Ivor R.; Mintz Levin Cohn Ferris
Glovsky and Popeo PC, One Financial Center, Boston,
Massachusetts 02111 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,

EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(48) Date of publication of this corrected version:
14 May 2010

(15) Information about Corrections:
see Notice of 14 May 2010.

Previous Correction:
see Notice of 30 December 2009

(54) Title: ORAL AND INJECTABLE FORMULATIONS OF TETRACYCLINE COMPOUNDS

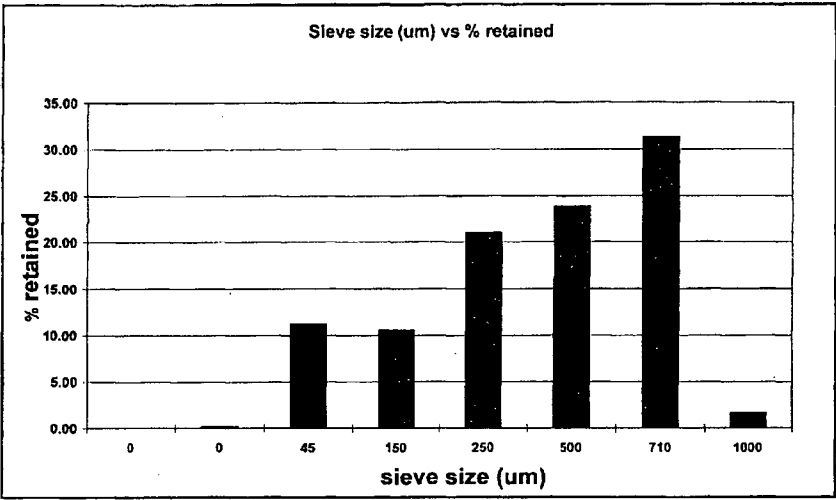


Figure 2

(57) Abstract: Injectable and oral formulations of a tetracycline compound are described. In one embodiment, the invention pertains to an oral formulation of a 9-aminomethyl tetracycline compound, or a salt thereof, in tablet form or capsule. The formulations may be used, for example, to treat infections.

WO 2009/120389 A8

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 October 2009 (01.10.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/120389 A8

(51) International Patent Classification:
A61K 31/65 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/001973

(22) International Filing Date:
30 March 2009 (30.03.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/040,398 28 March 2008 (28.03.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
PARATEK PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 75
Kneeland Street, Boston, Massachusetts 02111 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): JOHNSTON, Sean
[US/US]; 4360 Wismer Road, Doylestown, Penns lvania
18901 (US).

(74) Agent: ELRIFI, Ivor R.; Glovsky and Popeo PC, One
Financial Center, Boston, Massachusetts 02111 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,

CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(48) Date of publication of this corrected version:
30 December 2009

(15) Information about Correction:
see Notice of 30 December 2009

(54) Title: ORAL AND INJECTABLE FORMULATIONS OF TETRACYCLINE COMPOUNDS

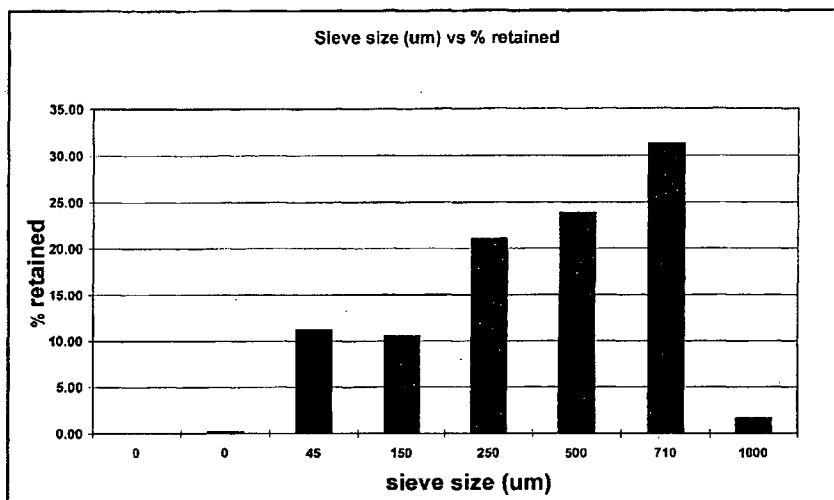


Figure 2

(57) Abstract: Injectable and oral formulations of a tetracycline compound are described. In one embodiment, the invention pertains to an oral formulation of a 9-aminomethyl tetracycline compound, or a salt thereof, in tablet form or capsule. The formulations may be used, for example, to treat infections.

S

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 October 2009 (01.10.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/120389 A1

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/65 (2006.01) *A61K 9/16* (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2009/001973
- (22) International Filing Date:
3 March 2009 (03.03.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/040,398 28 March 2008 (28.03.2008) US
- (71) Applicant (for all designated States except US):
PARATEK PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 75
Kneeland Street, Boston, Massachusetts 02111 (US).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): JOHNSTON, Sean
[US/US]; 4360 Wismer Road, Doylestown, Penns Ivania
18901 (US).
- (74) Agent: ELRIFI, Ivor R.; Glovsky and Popeo PC, One
Financial Center, Boston, Massachusetts 02111 (US).

- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: ORAL AND INJECTABLE FORMULATIONS OF TETRACYCLINE COMPOUNDS

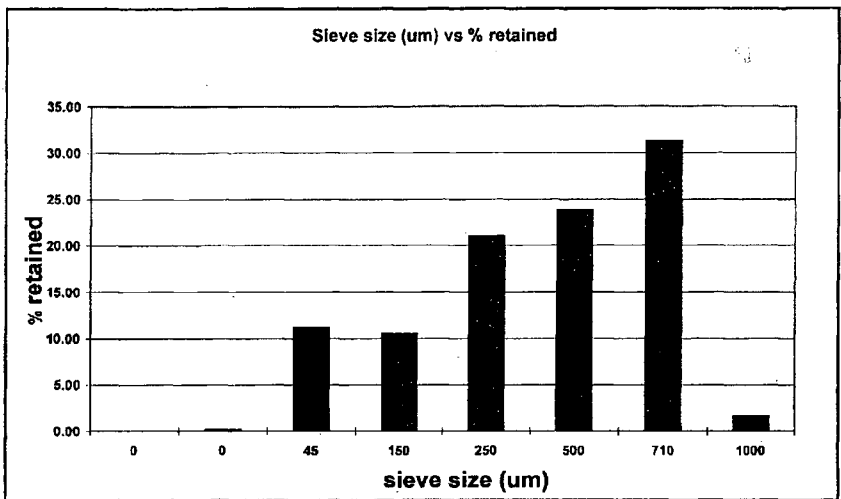


Figure 2

(57) Abstract: Injectable and oral formulations of a tetracycline compound are described. In one embodiment, the invention pertains to an oral formulation of a 9-aminomethyl tetracycline compound, or a salt thereof, in tablet form or capsule. The formulations may be used, for example, to treat infections.

ORAL AND INJECTABLE FORMULATIONS OF TETRACYCLINE COMPOUNDS

Related Application

[0001] This application claims the benefit of priority under 35 U.S.C. 119(e) to pending U.S. Provisional Application No. 61/040,398, filed on March 28, 2008, the entire contents of which are incorporated herein by reference.

Background

[0002] The development of the tetracycline antibiotics was the direct result of a systematic screening of soil specimens collected from many parts of the world for evidence of microorganisms capable of producing bactericidal and/or bacteriostatic compositions. The first of these novel compounds was introduced in 1948 under the name chlortetracycline. Two years later, oxytetracycline became available. The elucidation of the chemical structure of these compounds confirmed their similarity and furnished the analytical basis for the production of a third member of this group in 1952, tetracycline. A new family of tetracycline compounds, without the ring-attached methyl group present in earlier tetracyclines, was prepared in 1957 and became publicly available in 1967; and minocycline was in use by 1972.

[0003] Recently, research efforts have focused on developing new tetracycline antibiotic compositions effective under varying therapeutic conditions and routes of administration. New tetracycline analogues have also been investigated which may prove to be equal to or more effective than the originally introduced tetracycline compounds. Examples include U.S. Patent 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; and 4,126,680. These patents are representative of the range of pharmaceutically active tetracycline and tetracycline analogue compositions.

[0004] Historically, soon after their initial development and introduction, the tetracyclines were found to be highly effective pharmacologically against rickettsiae; a number of gram-positive and gram-negative bacteria; and the agents responsible for lymphogranuloma venereum, inclusion conjunctivitis, and psittacosis. Hence, tetracyclines became known as "broad spectrum" antibiotics. With the subsequent establishment of their in vitro antimicrobial activity, effectiveness in experimental infections, and pharmacological properties, the tetracyclines as a class rapidly became widely used for therapeutic purposes. However, this widespread use of tetracyclines for both major and minor illnesses and diseases led directly to the emergence of resistance to these antibiotics even among highly susceptible bacterial species both commensal and pathogenic (e.g., pneumococci and Salmonella). The rise of tetracycline resistant organisms has resulted in a general decline in use of tetracyclines and tetracycline analogue compositions as antibiotics of choice.

Summary of the Invention

[0005] In one embodiment, the invention pertains, at least in part, to an oral formulation of a 9-aminomethyl tetracycline compound, e.g., 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, or a salt thereof. The formulation may be in the form of a tablet or capsule.

[0006] In a further embodiment, the invention also pertains to an oral formulation comprises about 15% to about 30%, about 16% to about 28%, about 18% to about 25%, about 19% to about 22%, about 19.5% to about 21.5%, or about 20% weight percent of the active ingredient, e.g., 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline or a salt thereof (e.g., tosylate salt).

[0007] In yet another embodiment, the invention also pertains to an oral formulation comprises a tablet with a core which weighs about 450 mg to about 550 mg, about 480 mg to about 520 mg, about 490 mg to about 510 mg, about 495 mg to about 505 mg, or about 500 mg.

[0008] In a further embodiment, the invention also pertains to an oral formulation comprises about 70 mg to about 200 mg, about 80 mg to about 180 mg, about 90 mg to about 160 mg, about 100 mg to about 140 mg, about 120 mg to 135 mg, or about 132.8 mg equivalent of the active ingredient, e.g., 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt.

[0009] In another embodiment, the invention also pertains to a tablet formulation with a mean hardness of about 2 Kp to about 20 Kp, about 3 Kp to about 18 Kp, about 4 Kp to about 16 Kp, about 5 Kp to about 15 Kp, about 6 Kp to about 15 Kp, about 6.3 Kp to about 14.5 Kp, about 6.3 Kp to about 10 Kp, about 6.3 Kp to about 8 Kp, about 6.3 Kp to about 7 Kp, or about 6.3 Kp to about 6.8 Kp. In a further embodiment, the invention also pertains to a tablet formulation with a mean hardness of about 6.5 Kp.

[00010] In yet another embodiment, the invention also pertains to a tablet formulation with a disintegration time of about 5 min to about 30 min, about 7 min to about 28 min, about 8 min to about 25 min, about 9 min to about 23 min, about 10 min to about 22 min, or about 11 min to about 21 min. In a further embodiment, the invention also pertains to a tablet formulation with a disintegration time longer than 30 min.

[00011] In a further embodiment, the invention also pertains to a tablet which comprises: about 5-40% weight percent of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline or a salt thereof (e.g., tosylate salt); about 50-90% weight percent of a diluent; about 0.01-0.5% weight percent of a stabilizer; about 0.2-2.0% weight percent of a glidant; about 3-10% weight percent of a disintegrant; about 3-10% weight percent of a lubricant; optionally about 0.5-3.0% weight percent of a buffering agent; optionally about 0.1-2.0% weight percent of an antiadherent; and optionally about 1-6% weight percent of a coating component such as a coating colorant. It will be appreciated that, in the context of excipients and other additives, use of the term "a" or "an" (e.g., "a diluent" or "an antiadherent") is also meant to include instances where a plurality of different compounds are used to serve the same function. Thus, for example, a formulation with "a diluent" in the amount of 50-90% includes instances wherein a single compound serves as a diluent and is present in the amount, as well as

instances wherein two, three, or more different compounds serve as diluents and together are present in the amount.

[00012] In yet another further embodiment, the invention includes tablets which comprise: about 13-30% weight percent of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt; about 10-60% weight percent lactose; about 10-50% weight percent microcrystalline cellulose; about 0.05-0.25% weight percent sodium bisulfite; about 0.4-1.6% weight percent silicon dioxide; about 4.5-6.5% weight percent magnesium stearate or sodium stearyl fumarate; about 4-6% weight percent crospovidone; optionally about 1.0-2.0% weight percent citric acid; optionally about 0.7-1.2% weight percent talc; optionally about 3-5% weight percent Eudragit E100, and about 1-10% weight percent OPADRY® AMB Red. It will be appreciated that, when 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline is present as a salt, the weight percent range will include the weight of the free base and the salt counterion (unless such weight percentages are reported separately, as exemplified in Table 1).

[00013] In yet another further embodiment, the invention also includes tablets which consist of about 13-30% weight percent of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt; about 15-25% weight percent lactose; about 35-45% weight percent microcrystalline cellulose; about 0.17-0.22% weight percent sodium bisulfite; about 0.9-1.1% weight percent silicon dioxide; about 4.5-5.5% weight percent magnesium stearate or sodium stearyl fumarate; about 4.5-5.5% weight percent crospovidone; no citric acid; no talc; no Eudragit E100, and about 3-4.5% weight percent OPADRY® AMB Red. In a further embodiment, the tablet of the invention consists essentially of the above listed components.

[00014] In yet another further embodiment, the invention also includes tablets which consist of about 15-30% weight percent of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt; about 15-25% weight percent lactose; about 35-45% weight percent microcrystalline cellulose; about 0.17-0.22% weight percent sodium bisulfite; about 0.4-0.6% weight percent silicon dioxide; about 4.5-5.5% weight percent magnesium stearate; about 4.5-5.5% weight percent crospovidone; and about 0.9-1.1 % weight percent talc. In a further embodiment, the tablet of the invention consists essentially of the above listed components.

[00015] In yet another further embodiment, the invention also includes tablets which consist of about 26.56% weight percent of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt; about 20.00% weight percent lactose; about 41.74% weight percent microcrystalline cellulose; about 0.20% weight percent sodium bisulfite; about 0.50% weight percent silicon dioxide; about 5.00% weight percent magnesium stearate; about 5.00% weight percent crospovidone; and about 1.00% weight percent talc. In a further embodiment, the tablet of the invention consists essentially of the above listed components.

[00016] In yet another further embodiment, the invention also includes tablets which consist of about 13-14% weight percent of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate

19

salt; about 45-55% weight percent lactose; about 15-25% weight percent microcrystalline cellulose; about 0.07-0.12% weight percent sodium bisulfite; about 0.4-0.55% weight percent silicon dioxide; about 5.5-6.0% weight percent magnesium stearate or sodium stearyl fumarate; about 4.5-5% weight percent crospovidone; about 1.25-1.75% weight percent citric acid; about 0.7-1.2% weight percent talc; and about 3-5% weight percent Eudragit E100. In a further embodiment, the tablet of the invention consists essentially of the above listed components.

[00017] In yet another further embodiment, the invention also includes a tablet consisting of: about 195-205 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt; about 155-165 mg lactose; about 295-310 mg microcrystalline cellulose; about 1.0-2.0 mg sodium bisulfite; about 30-50 mg crospovidone; about 6-8 mg silicon dioxide; about 30-50 mg magnesium stearate or sodium stearyl fumarate; optionally about 12.5-17.5 mg citric acid; optionally about 7.5-12.5 mg talc; optionally about 30-50 mg of Eudragit E100, and about 20-40 mg of OPADRY® AMB Red.

[00018] The invention also pertains, at least in part, to a tablet consisting of: about 202 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt; about 161 mg lactose; about 303 mg microcrystalline cellulose; about 1.5 mg sodium bisulfite; about 37.5 mg crospovidone; about 7.5 mg silicon dioxide; about 37.5 mg sodium stearyl fumarate; and about 30 mg OPADRY® AMB Red.

[00019] In yet another further embodiment, the invention also includes a tablet consisting of: about 120-135 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt; about 90-110 mg lactose; about 190-220 mg microcrystalline cellulose; about 0.8-1.2 mg sodium bisulfite; about 20-30 mg crospovidone; about 2-3 mg silicon dioxide; about 20-30 mg magnesium stearate; and about 4-6 mg talc.

[00020] The invention also pertains, at least in part, to a tablet consisting of: about 132.80 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt; about 100.00 mg lactose; about 208.70 mg microcrystalline cellulose; about 1.00 mg sodium bisulfite; about 25.00 mg crospovidone; about 2.50 mg silicon dioxide; about 25.00 mg magnesium stearate; and about 5.00 mg talc.

[00021] In yet another further embodiment, the invention also includes a tablet consisting of: about 135-140 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt; about 500-525 mg lactose; about 200-210 mg microcrystalline cellulose; about 0.5-1.5 mg sodium bisulfite; about 40-60 mg crospovidone; about 4-5 mg silicon dioxide; about 50-70 mg magnesium stearate; about 12.5-17.5 mg citric acid; about 7.5-12.5 mg talc; and about 30-50 mg of Eudragit E100.

[00022] The invention also pertains, at least in part, to a tablet consisting of: about 138.5 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt; about 515 mg lactose; about 205.5 mg microcrystalline cellulose; about 1.0 mg sodium bisulfite; about 50 mg crospovidone; about 5.0 mg silicon dioxide; about 60 mg magnesium stearate; about 15 mg citric acid; about 10 mg talc; and about 40 mg of Eudragit E100.

[00023] In another embodiment, the invention also features an oral formulation comprising 90-120 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline free base and a pharmaceutically acceptable carrier.

[00024] In a further embodiment, the invention features an oral capsule formulation consisting of about 95-115 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline free base, 0.95-1.15 mg of sodium bisulfite, about 0.09-0.115 mg of colloidal anhydrous silica, and a capsule.

[00025] In yet another embodiment, the invention also pertains, at least in part, to an injectable formulation comprising about 90-110 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline free base and a pharmaceutically acceptable carrier (e.g., an aqueous carrier).

[00026] The invention also pertains, at least in part, to an injection formulation comprising about 90-110 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline free base, a lyoprotectant, an anti-oxidant, and a carrier.

[00027] In a further embodiment, the invention pertains, at least in part, to an injectable formulation, comprising about 90-110 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline free base, 90-110 mg of sucrose, 0.9-1.1 mg of sodium bisulfite, and an aqueous carrier.

[00028] In another further embodiment, the invention also features an injectable formulation, consisting of about 100 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline free base, 100 mg of sucrose, 1 mg of sodium bisulfite, pH adjustment compounds and an aqueous carrier.

[00029] The invention also features, at least in part, methods for treating subjects using the formulations of the invention. In certain embodiments, the subjects are treated for bacterial infections. The invention relates to an oral formulation including about 5-40% weight percent of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline tosylate salt, about 50-90% weight percent of a diluent, about 0.01-0.5% weight percent of a stabilizer, about 0.2-2.0% weight percent of a glidant, about 1-11% weight percent of a lubricant, about 0.5-10% weight percent of a disintegrant, and optionally 0.5-1.5 % of an anti-adherent. For example, the diluent can include lactose, microcrystalline cellulose, or a combination thereof.

[00030] In some embodiments, the oral formulation also includes a buffering agent, an antiadherent, a coating component, or a combination thereof.

[00031] For example, the oral formulation of the invention includes about 10-30% weight percent of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline or a salt thereof; about 50-90% weight percent of a diluent; about 0.01-0.5% weight percent of a stabilizer; about 0.2-2.0% weight percent of a glidant; about 3-10% weight percent of a lubricant; about 3-10% weight percent of a disintegrant, and about 0.01-0.5% weight percent of an anti-adherent.

[00032] One example of the oral formulation includes about 26-28% weight percent of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline tosylate salt; about 10-30% weight percent lactose; about 30-50% weight percent microcrystalline cellulose; about 0.05-0.35% weight percent sodium bisulfite; about 0.5-1.5% weight percent silicon dioxide; about 4.5-6.0% weight percent

sodium stearyl fumarate or magnesium stearate; about 4-6% weight percent crospovidone; and about 0.5-1.5% weight percent of talc.

[00033] On example of an oral formulation includes about 26-28% weight percent of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt; about 15-25% weight percent lactose; about 35-45% weight percent microcrystalline cellulose; about 0.15-0.25% weight percent sodium bisulfite; about 0.8-1.2% weight percent silicon dioxide; about 4.8-5.2% weight percent sodium stearyl fumarate or magnesium stearate; about 4.8-5.2% weight percent crospovidone; about 0.15-0.25% weight percent talc and about 3-5% of OPADRY® AMB Red.

[00034] In one embodiment, the oral formulation comprises about 90-250 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline or a salt thereof.

[00035] For example, the oral formulation is in the form of a tablet containing about 125-140 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt; about 90-110 mg lactose; about 200-220 mg microcrystalline cellulose; about 0.75 - 1.5 mg sodium bisulfite; about 20-30 mg crospovidone; about 2-3 mg silicon dioxide; about 20-30 mg magnesium stearate; about 4.5 - 5.5 mg talc and about 20-40 mg of OPADRY® AMB Red.

[00036] The invention also relates to an oral formulation of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline or a salt thereof present in an amount of more than 10% by weight based on the total weight of the formulation. For example, the formulation is a tablet having a total weight of about 500 mg.

[00037] The invention also relates to a compressed solid dosage form comprising 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline or a salt thereof and at least one pharmaceutically acceptable diluent, wherein the 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline or a salt thereof is present in an amount that is about 20% by weight based on the total weight of the compressed solid dosage form. For example, the compressed solid dosage form is a tablet having a total weight of about 500 mg.

[00038] The invention also relates to a use of a formulation of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline or a salt thereof as described herein in the manufacture of a medicament for treating an infection in a subject.

Brief Description of Figures

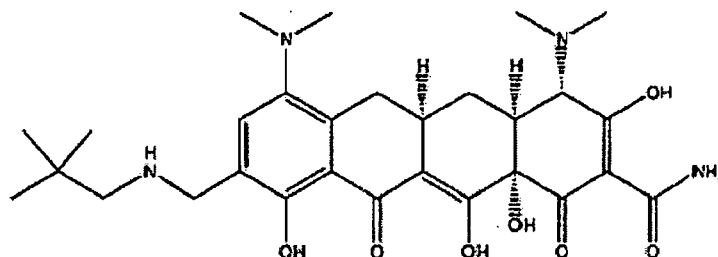
[00039] Figure 1 shows the percentage of particles retained by sieves of different sizes before granulation.

[00040] Figure 2 shows the percentage of particles retained by sieves of different sizes after granulation.

Detailed Description of the Invention

[00041] The invention pertains, at least in part, to oral and injectable formulations of a 9-aminomethyl tetracycline compound, e.g., 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, or a salt thereof. The formulations of the invention have been found to be useful in the treatment of bacterial infections in subjects, such as humans.

[00042] The term "9-amino methyl tetracycline compound" includes compounds with a four-ring core structure similar to that of tetracycline and its analogs (e.g., minocycline, sancycline, doxycycline, methacycline, etc.) substituted at the 9-position with an aminomethyl moiety (e.g., -CH₂-NR'R'', wherein R' and R'' are each independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl alkyl, linked to form a ring, etc.). Preferably, the tetracycline compound is 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, or a salt thereof. The structure of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline is:



[00043] In a further embodiment, 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline is administered orally as the free base or as the tosylate salt or injected as the free base.

[00044] In a further embodiment, the formulations described herein are administered to a patient in need of treatment with the formulations. For example, patients in need of treatment include those having, suspected of having, at risk for contracting, or having previously had an infection such as a bacterial infection.

[00045] As used herein, the term "patient" (also, "subject") includes any animal in need of treatment with the formulations herein. Examples include farm animals such as cows, sheep, goats, etc., and humans.

[00046] The term "treating" or "treatment" refers to the amelioration, eradication, or diminishment of one or more symptoms of a disorder, e.g., a bacterial infection, to be treated. In certain embodiments, the disorder includes the eradication or elimination of a significant portion of bacteria associated with the infection to be treated. In some instances, the composition of the invention is administered prior to infection, i.e., as prophylactic treatment.

[00047] In a further embodiment, the infection may be an infection caused by gram-positive pathogens (e.g., *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecium* (VRE), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, etc.), gram-negative pathogens (e.g., *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*,

14

Enterobacter cloacae, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, etc.), anaerobic pathogens (e.g., *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, etc.) and/or atypical pathogens (e.g., *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, etc.).

Oral Tablet Formulation

[00048] In one embodiment, the invention pertains, at least in part, to an oral formulation of a 9-aminomethyl tetracycline compound or a salt thereof in tablet form. Advantageously, the 9-aminomethyl tetracycline compound is 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline and the salt is the tosylate salt.

[00049] In a further embodiment, the formulation comprises about 5% to about 40%, about 10% to about 30%, about 10% to about 27%, about 12% to about 25%, about 13% to about 25%, about 14% to about 25%, about 15% to about 24%, about 16% to about 24%, about 16% to about 23%, about 16% to about 22%, about 18% to about 22%, about 19% to about 21%, or about 20.0% weight percent of the active ingredient, e.g., 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline free base.

[00050] In a further embodiment, the formulation comprises about 50% to about 90% of a diluent or inert ingredient. Examples of such diluents include, but are not limited to, lactose and microcrystalline cellulose. In a further embodiment, the formulation comprises about 10% to about 60%, about 10% to about 30%, about 11% to about 29%, about 12% to about 28%, about 13% to about 27%, about 14% to about 26%, about 15% to about 25%, about 16% to about 24%, about 17% to about 23%, about 18% to about 22%, about 19% to about 22%, about 20% to about 22%, or preferably, about 21.5% of lactose.

[00051] In another further embodiment, the formulation comprises about 10% to about 50%, about 30% to about 50%, about 31% to about 49%, about 32% to about 48%, about 33% to about 47%, about 34% to about 46%, about 35% to about 45%, about 36% to about 44%, about 37% to about 43%, about 38% to about 42%, about 39% to about 41%, about 40% to about 41%, or preferably, about 40.4% weight percent microcrystalline cellulose.

[00052] In another further embodiment, the formulation comprises a stabilizer. The stabilizer may also be an anti-oxidant. Examples of stabilizers include sodium bisulfite. In one embodiment, the formulation comprises about 0.01% to about 0.5%, about 0.02% to about 0.45%, about 0.04% to about 0.4%, about 0.05% to about 0.35%, about 0.10% to about 0.3%, about 0.15% to about 0.25%, about 0.16% to about 0.24%, about 0.17% to about 0.23%, about 0.18% to about 0.22%, about 0.19% to about 0.21%, or about 0.2% weight percent sodium bisulfite.

[00053] In another further embodiment, the formulation comprises a glidant, such as colloidal silicon dioxide. In one embodiment, the formulation comprises about 0.1% to about 2.0%, about 0.3% to about 1.9%, about 0.5% to about 1.5%, about 0.7% to about 1.4%, about 0.8% to about 1.2%, or about 1.0% weight percent of colloidal silicon dioxide.

15

[00054] In yet another further embodiment, the formulation also comprises a lubricant, such as magnesium stearate or sodium stearyl fumarate. In one embodiment, the formulation comprises about 1% to about 11%, about 2% to about 10%, about 3% to about 9%, about 4% to about 8%, about 4% to about 7%, about 4.5% to about 6%, or about 5.0% weight percent of magnesium stearate or sodium stearyl fumarate.

[00055] In yet another further embodiment, the formulation also comprises a disintegrant, such as crospovidone. In one embodiment, the formulation comprises about 0.5% to about 10%, about 1% to about 10%, about 2% to about 9%, about 3% to about 8%, about 4% to about 7%, about 4% to about 6%, or about 5.0% weight percent of crospovidone.

[00056] In yet another further embodiment, the tablet formulation also may comprise a buffering agent, such as citric acid. When present, the citric acid may be present in about 0.9% to about 2.0%, about 1.0% to about 1.9%, about 1.1% to about 1.8%, about 1.2% to about 1.7%, about 1.3% to about 1.6%, about 1.4% to about 1.5% or about 1.44% weight percent.

[00057] In yet another further embodiment, the tablet formulation also may comprise an anti-adherent, such as talc. When present, the talc may be present in a weight percentage of about 0.1% to about 2.0%, about 0.2% to about 1.9%, about 0.3% to about 1.8%, about 0.4% to about 1.7%, about 0.4% to about 1.6%, about 0.5% to about 1.5%, about 0.6% to about 1.4%, about 0.7% to about 1.3%, about 0.8% to about 1.2%, about 0.9% to about 1.1% or about 0.96% weight percent.

[00058] The oral formulation may also comprise a coating. When present, the coating may optionally comprise Eudragit E100 and may optionally comprise trace amount of solvent (preferably less than about 0.1% of ethanol). In one embodiment, the formulation comprises about 1% to about 8%, about 2% to about 7%, about 2% to about 6%, about 2% to about 5%, about 3% to about 4%, or about 3.4% weight percent Eudragit E100.

[00059] The oral formulation may also comprise a coating colorant, such as OPADRY® AMB Red. In one embodiment, the formulation comprises about 1% to about 8%, about 2% to about 7%, about 2% to about 6%, about 2% to about 5%, about 3% to about 4%, or about 3.85% weight percent OPADRY® AMB Red.

[00060] In another embodiment, the invention pertains to a tablet that comprises about 190 to about 205 mg of a 9-aminomethyl tetracycline compound, e.g., 9-[(2,2-dimethylpropyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt. Preferably, the tablet comprises about 201.6 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt (i.e., 150 mg of 9-[(2,2-dimethylpropyl amino)-methyl]-minocycline and 51.6 mg of tosylate counterion).

[00061] In another further embodiment, the tablet comprises about 140 mg to about 180 mg, about 145 mg to about 175 mg, about 150 mg to about 170 mg, 155 mg to about 165 mg or about 161.1 mg of a diluent, such as lactose.

16

[00062] In another further embodiment, the tablet comprises about 290 mg to about 315 mg, about 295 mg to about 310 mg, about 295 mg to about 305 mg, about 300 mg to about 305 mg, or about 303.3 mg of an additional diluent, e.g., microcrystalline cellulose.

[00063] The tablet composition may also further comprise a stabilizer. The stabilizer may be sodium bisulfite, which is also an antioxidant. In one embodiment, the composition comprises about 0.1 mg to about 2 mg, about 0.2 mg to about 2 mg, about 0.3 mg to about 2 mg, about 0.4 mg to about 2 mg, about 0.5 mg to about 1.9 mg, about 0.6 mg to about 1.8 mg, about 0.7 mg to about 1.7 mg, about 0.8 mg to about 1.6 mg, about 0.9 mg to about 1.5 mg, about 1.0 mg to about 1.5 mg, about 1.0 mg to about 2.0, about 1.1 mg to about 1.9 mg, about 1.2 mg to about 1.8 mg, about 1.3 mg to about 1.7 mg, about 1.4 mg to about 1.6 mg, or about 1.5 mg of sodium bisulfite per tablet.

[00064] In yet another further embodiment, the tablet comprises about 10 mg to about 100 mg, about 20 mg to about 80 mg, about 30 mg to about 60 mg, about 30 mg to about 50 mg, about 35 mg to about 45 mg, about 35 mg to about 40 mg, or about 37.5 mg of a disintegrant, e.g., crospovidone.

[00065] In yet another further embodiment, the tablet comprises a glidant, e.g., colloidal silicon dioxide. The tablet may comprise about 1.0 mg to about 12.0 mg, about 2.0 mg to about 11.0 mg, about 3.0 mg to about 10.0 mg, about 4.0 mg to about 9.0 mg, about 5.0 mg to about 8.0 mg, about 6.0 mg to about 8.0 mg, about 7.0 mg to about 8.0 mg, or about 7.5 mg of a glidant, such as colloidal silicon dioxide.

[00066] In yet another further embodiment, the tablet comprises about 10 mg to about 110 mg, about 20 mg to about 90 mg, about 25 mg to about 70 mg, about 30 mg to about 50 mg, about 35 mg to about 40 mg, or about 37.5 mg of a lubricant, e.g., magnesium stearate or sodium stearyl fumarate.

[00067] In yet another further embodiment, the tablet may comprise a buffering agent such as citric acid, although other acids may be used. When present, the buffering agent may be present in amount of about 10 mg to about 20 mg, about 11 mg to about 19 mg, about 12 mg to about 18 mg, about 13 mg to about 17 mg, about 14 mg to about 16 mg, or about 15 mg of buffering agent, e.g., citric acid.

[00068] The tablet may also comprise an antiadherent to keep to tablets from sticking. In one embodiment, the antiadherent is talc. When present, the composition comprises about 1 mg to about 20 mg, about 2 mg to about 19 mg, about 3 mg to about 18 mg, about 4 mg to about 17 mg, about 5 mg to about 16 mg, about 6 mg to about 15 mg, about 7 mg to about 14 mg, about 8 mg to about 13 mg, about 9 mg to about 12 mg, about 9 mg to about 11 mg or about 10 mg of antiadherent, e.g., talc, per tablet.

[00069] In yet another further embodiment, the tablet may comprise a coating component. Examples of coating components include colorants and coating polymers. Specific examples include OPADRY® AMB Red and Eudragit E100.

1A

[00070] In yet another further embodiment, the tablet may comprise a coating colorant such as OPADRY® AMB Red, although other colorants may be used. The tablet may comprise about 10 mg to about 50 mg, or about 15 mg to about 45 mg, or about 20 mg to about 40, or about 25 mg to about 35 mg, or about 30 mg of colorant.

[00071] The coating may be put on the tablet using a solvent such as ethanol. The composition may comprise trace amounts of ethanol. In a further embodiment, the coating comprises Eudragit E100. The Eudragit E100 may be present in an amount of about 10 mg to about 90 mg, about 20 mg to about 80 mg, about 30 mg to about 70 mg, about 30 mg to about 60 mg, about 30 mg to about 50 mg, or about 40 mg per tablet.

[00072] In a further embodiment, the formulation comprises 15% to about 30%, about 16% to about 28%, about 18% to about 25%, about 19% to about 22%, about 19.5% to about 21.5%, or about 20% weight percent of the active ingredient, e.g., 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline tosylate salt.

[00073] In a further embodiment, the formulation comprises about 50% to about 90% of a diluent or inert ingredient. Examples of such diluents include, but are not limited to, lactose and microcrystalline cellulose. In a further embodiment, the formulation comprises about 10% to about 60%, about 10% to about 30%, about 11% to about 29%, about 12% to about 28%, about 13% to about 27%, about 14% to about 26%, about 15% to about 25%, about 16% to about 24%, about 17% to about 23%, about 18% to about 22%, about 19% to about 22%, about 19.5% to about 21.5%, or preferably, about 20% of lactose.

[00074] In another further embodiment, the formulation comprises about 30% to about 50%, about 31% to about 50%, about 32% to about 49%, about 33% to about 48%, about 34% to about 47%, about 35% to about 46%, about 36% to about 45%, about 37% to about 44%, about 38% to about 43%, about 39% to about 42%, about 40% to about 42%, or preferably, about 41.74% weight percent microcrystalline cellulose.

[00075] In another further embodiment, the formulation comprises a stabilizer. The stabilizer may also be an anti-oxidant. Examples of stabilizers include sodium bisulfite. In one embodiment, the formulation comprises about 0.01% to about 0.5%, about 0.02% to about 0.45%, about 0.04% to about 0.4%, about 0.05% to about 0.35%, about 0.10% to about 0.3%, about 0.15% to about 0.25%, about 0.16% to about 0.24%, about 0.17% to about 0.23%, about 0.18% to about 0.22%, about 0.19% to about 0.21%, or about 0.2% weight percent sodium bisulfite.

[00076] In another further embodiment, the formulation comprises a glidant, such as colloidal silicon dioxide. In one embodiment, the formulation comprises about 0.1% to about 1.5%, about 0.2% to about 1.0%, about 0.3% to about 0.8%, about 0.4% to about 0.6%, or about 0.5% weight percent of colloidal silicon dioxide.

[00077] In yet another further embodiment, the formulation also comprises a lubricant, such as magnesium stearate. In one embodiment, the formulation comprises about 1% to about 11%, about

2% to about 10%, about 3% to about 9%, about 4% to about 8%, about 4% to about 7%, about 4.5% to about 6%, or about 5.0% weight percent of magnesium stearate.

[00078] In yet another further embodiment, the formulation also comprises a disintegrant, such as croscopovidone. In one embodiment, the formulation comprises about 0.5% to about 10%, about 1% to about 10%, about 2% to about 9%, about 3% to about 8%, about 4% to about 7%, about 4% to about 6%, or about 5.0% weight percent of croscopovidone.

[00079] In yet another further embodiment, the tablet formulation also may comprise an anti-adherent, such as talc. When present, the talc may be present in a weight percentage of about 0.1% to about 2.0%, about 0.2% to about 1.9%, about 0.3% to about 1.8%, about 0.4% to about 1.7%, about 0.4% to about 1.6%, about 0.5% to about 1.5%, about 0.6% to about 1.4%, about 0.7% to about 1.3%, about 0.8% to about 1.2%, about 0.9% to about 1.1% or about 1.00% weight percent.

[00080] In another embodiment, the invention pertains to a tablet that comprises about 70 mg to about 200 mg, about 80 mg to about 180 mg, about 90 mg to about 160 mg, about 100 mg to about 140 mg, or about 120 mg to 135 mg of a 9-[(2,2-dimethylpropyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt. Preferably, the tablet comprises about 132.8 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt.

[00081] In another further embodiment, the tablet comprises about 50 mg to about 150 mg, about 60 mg to about 140 mg, about 70 mg to about 130 mg, 80 mg to about 120 mg, 90 mg to about 110 mg or about 100 mg of a diluent, such as lactose.

[00082] In another further embodiment, the tablet comprises about 150 mg to about 250 mg, about 170 mg to about 230 mg, about 180 mg to about 220 mg, about 190 mg to about 210 mg, or about 208.70 mg of an additional diluent, e.g., microcrystalline cellulose.

[00083] The tablet composition may also further comprise a stabilizer. The stabilizer may be sodium bisulfite, which is also an antioxidant. In one embodiment, the composition comprises about 0.1 mg to about 2 mg, about 0.2 mg to about 1.9 mg, about 0.3 mg to about 1.8 mg, about 0.4 mg to about 1.7 mg, about 0.5 mg to about 1.6 mg, about 0.6 mg to about 1.5 mg, about 0.7 mg to about 1.4 mg, about 0.8 mg to about 1.3 mg, about 0.9 mg to about 1.2 mg, about 0.95 mg to about 1.1 mg, or about 1.0 mg of sodium bisulfite per tablet.

[00084] In yet another further embodiment, the tablet comprises about 5 mg to about 80 mg, about 10 mg to about 60 mg, about 15 mg to about 40 mg, about 18 mg to about 35 mg, about 20 mg to about 30 mg, about 22 mg to about 28 mg, or about 25.0 mg of a disintegrant, e.g., croscopovidone.

[00085] In yet another further embodiment, the tablet comprises a glidant, e.g., colloidal silicon dioxide. The tablet may comprise about 0.5 mg to about 10.0 mg, about 0.7 mg to about 8.0 mg, about 1.0 mg to about 6.0 mg, about 1.3 mg to about 4.0 mg, about 1.8 mg to about 3.0 mg, about 2.1 mg to about 2.8 mg, about 2.4 mg to about 2.6 mg, or about 2.5 mg of a glidant, such as colloidal silicon dioxide.

19

[00086] In yet another further embodiment, the tablet comprises about 5 mg to about 80 mg, about 10 mg to about 60 mg, about 15 mg to about 40 mg, about 18 mg to about 35 mg, about 20 mg to about 30 mg, about 22 mg to about 28 mg, or about 25.0 mg of a lubricant, e.g., magnesium stearate.

[00087] The tablet may also comprise an antiadherent to keep to tablets from sticking. In one embodiment, the antiadherent is talc. The composition comprises about 1 mg to about 10 mg, about 1.5 mg to about 9 mg, about 2.0 mg to about 8 mg, about 2.5 mg to about 7 mg, about 3.0 mg to about 6 mg, about 3.5 mg to about 5.8 mg, about 4.0 mg to about 5.6 mg, about 4.5 mg to about 5.4 mg, about 4.8 mg to about 5.3 mg, about 4.9 mg to about 5.1 mg or about 5 mg of antiadherent, e.g., talc, per tablet.

[00088] It will be appreciated that the diluent, stabilizer, disintegrant, glidant, and lubricant components can also be referred to herein as pharmaceutically acceptable carriers in the formulations described herein. Thus, the formulations may be said to comprise, for example, sodium bisulphate, silicon dioxide, lactose, sodium stearyl fumarate, microcrystalline cellulose, or combinations thereof as a pharmaceutically acceptable carrier.

[00089] In a further embodiment, the invention also pertains to a tablet which comprises: about 10-15% weight percent of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline or a salt thereof (e.g., tosylate salt); about 50-90% weight percent of a diluent; about 0.01-0.5% weight percent of a stabilizer; about 0.2-1.0% weight percent of a glidant; about 3-10% weight percent of a disintegrant; about 3-10% weight percent of a lubricant; about 0.5-3.0% weight percent of a buffering agent; about 0.1-2.0% weight percent of an antiadherent; and about 1-6% weight percent of a coating component.

[00090] In yet another further embodiment, the invention also includes tablets which consist of about 15-30% weight percent of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt; about 15-25% weight percent lactose; about 35-45% weight percent microcrystalline cellulose; about 0.17-0.22% weight percent sodium bisulfite; about 0.4-0.6% weight percent silicon dioxide; about 4.5-5.5% weight percent magnesium stearate; about 4.5-5.5% crospovidone; about 0.9-1.1 % talc. In a further embodiment, the tablet of the invention consists essentially of the above listed components.

[00091] In a further embodiment, the invention also includes tablets which consist of about 26.56% weight percent of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt; about 20.00% weight percent lactose; about 41.74% weight percent microcrystalline cellulose; about 0.20% weight percent sodium bisulfite; about 0.50% weight percent silicon dioxide; about 5.00% weight percent magnesium stearate; about 5.00% crospovidone; about 1.00% talc. In a further embodiment, the tablet of the invention consists essentially of the above listed components.

[00092] In yet another embodiment, the invention also pertains to an oral formulation comprises a tablet with a core which weighs about 450 mg to about 550 mg, about 480 mg to about 520 mg, about 490 mg to about 510 mg, about 495 mg to about 505 mg, or about 500 mg.

20

[00093] In yet another further embodiment, the invention includes tablets which comprise: about 13-14% weight percent of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt; about 40-60% weight percent lactose; about 10-30% weight percent microcrystalline cellulose; about 0.05-0.15% weight percent sodium bisulfite; about 0.4-0.6% weight percent silicon dioxide; about 5-6.5% weight percent magnesium 35 stearate; about 4-6% crospovidone; about 1.0-2.0% weight percent citric acid; about 0.7-1.2% weight percent talc; and about 3-5% of Eudragit E100.

[00094] In yet another further embodiment, the invention also includes tablets which consist of about 13-14% weight percent of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt; about 45-55% weight percent lactose; about 15-25% weight percent microcrystalline cellulose; about 0.07-0.12% weight percent sodium bisulfite; about 0.4-0.55% weight percent silicon dioxide; about 5.5-6.0% weight percent magnesium stearate; about 4.5-5% crospovidone; about 1.25-1.75% weight percent citric acid; about 0.7-1.2% weight percent talc; and about 3-5% of Eudragit E100. In a further embodiment, the tablet of the invention consists essentially of the above listed components.

[00095] In a further embodiment, the invention also pertains to a tablet which comprises: about 10-30% weight percent of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline or a salt thereof (e.g., tosylate salt); about 50-90% weight percent of a diluent; about 0.01-0.5% weight percent of a stabilizer; about 0.2-2.0% weight percent of a glidant; about 3-10% weight percent of a disintegrant; about 3-10% weight percent of a lubricant; about 0-3.0% weight percent of a buffering agent; about 0-2.0% weight percent of an antiadherent; and about 1-6% weight percent of a coating component such as a coating colorant.

[00096] In yet another further embodiment, the invention also includes tablets which consist of about 13-30% weight percent of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt; about 15-25% weight percent lactose; about 35-45% weight percent microcrystalline cellulose; about 0.17-0.22% weight percent sodium bisulfite; about 0.9-1.1% weight percent silicon dioxide; about 4.5-5.5% weight percent magnesium stearate or sodium stearyl fumarate; about 4.5-5.5% crospovidone; no citric acid; no talc; no Eudragit E100, and about 3-4.5% OPADRY® AMB Red. In a further embodiment, the tablet of the invention consists essentially of the above listed components.

[00097] In yet another further embodiment, the invention also includes a tablet consisting of: about 195-205 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt; about 155-165 mg lactose; about 295-310 mg microcrystalline cellulose; about 1.0-2.0 mg sodium bisulfite; about 30-50 mg crospovidone; about 6-8 mg silicon dioxide; about 30-50 mg magnesium stearate or sodium stearyl fumarate; optionally about 12.5-17.5 mg citric acid; optionally about 7.5-12.5 mg talc; optionally about 30-50 mg of Eudragit E100, and about 20-40 mg of OPADRY® AMB Red.

[00098] In yet another further embodiment, the invention also includes a tablet consisting of: about 135-140 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt; about 500-525 mg lactose; about 200-210 mg microcrystalline cellulose; about 0.5-1.5 mg sodium bisulfite;

about 40-60 mg crospovidone; about 4-6 mg silicon dioxide; about 50-70 mg magnesium stearate; about 12.5-17.5 mg citric acid; about 7.5-12.5 mg 15 talc; and about 30-50 mg of Eudragit E100.

[00099] The invention also pertains, at least in part, to a tablet consisting of: about 138.5 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt; about 515 mg lactose; about 205.5 mg microcrystalline cellulose; about 1.0 mg sodium bisulfite; about 50 mg crospovidone; about 5.0 mg silicon dioxide; about 60 mg magnesium 20 stearate; about 15 mg citric acid; about 10 mg talc; and about 40 mg of Eudragit E100.

[000100] The tablets of the invention can be formed using direct compression methods. For example, the tablets can be formed using a pressure of about 20kPa and can be made into coated tablets such as oval shaped tablets.

[000101] The tablets of the invention can be formed using a roller compaction method. For example, the tablets formed by a roller compaction method can have hardness of 2 Kp to about 20 Kp, about 3 Kp to about 18 Kp, about 4 Kp to about 16 Kp, about 5 Kp to about 15 Kp, about 6 Kp to about 15 Kp, about 6.3 Kp to about 14.5 Kp, about 6.3 Kp to about 10 Kp, about 6.3 Kp to about 8 Kp, about 6.3 Kp to about 7 Kp, or about 6.3 Kp to about 6.8 Kp. For example, the tablets have a mean hardness of about 6.5 Kp.

[000102] In one embodiment, the formulation process uses roller compaction to increase the particle size of the blend. For example, in some embodiments, roller compaction allows higher drug loading in the formulation, such as drug loading of greater than 10% weight percent.

[000103] In one embodiment, the tablets are formulated according to the amounts in Table 1 below.

Table 1

Material	mg/tablet	% w/w	Function
9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline	150 (active)	20.0 (active)	Active
Tosylate and other API impurities ¹	51.6	6.9	API counter ion
Lactose ²	161.1	21.5	Diluent
Microcrystalline cellulose	303.3	40.4	Diluent
Sodium bisulfite	1.5	0.2	Stabilizer
Crospovidone	37.5	5.0	Disintegrant
Colloidal silicon dioxide	7.5	1.0	Glidant
Sodium stearyl fumarate	37.5	5.0	Lubricant
Total	750.0	100.0	
Coated tablet			
OPADRY® AMB Red	~30.0	3.85	Color coating
Total	780.00		

[000104] In another embodiment, the tablets are formulated according to the amounts in Table 2 below

Table 2

Material	mg/Tablet	% w/w
9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline tosylate	132.80	26.56
Lactose	100.00	20.00
Microcrystalline cellulose 200	208.70	41.74
Sodium bisulfite	1.00	0.20
Silicone dioxide	2.50	0.50
Crospovidone	25.00	5.00
Talc	5.00	1.00
Magnesium stearate	25.00	5.00
Total	500.0	100.0

Oral Capsule Formulations

[000105] In another embodiment, the invention also features an oral formulation comprising about 90-120 mg of a 9-aminomethyl tetracycline compound, e.g., 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline or a salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier. In a further embodiment, the 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline is a free base.

[000106] In another embodiment, the invention also features an oral formulation comprising about 70-200 mg of a 9-[(2,2-dimethylpropyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt.

[000107] In another further embodiment, the pharmaceutically acceptable carrier comprises a stabilizer and/or anti-oxidant such as sodium bisulfite. The composition may also comprise a glidant, such as silica, e.g., colloidal anhydrous silica.

[000108] The formulation may be placed in a capsule such as, for example, a white HPMC opaque capsule, size 0.

[000109] In a further embodiment, the oral capsule formulation comprises about 95 mg to about 115 mg, about 100 mg to about 110 mg, or about 105 mg of 9-[(2,2-dimethylpropyl amino)-methyl]-minocycline free base.

[000110] The formulation may also comprise about 0.95 to about 1.15 mg, about 0.10 mg to about 1.10 mg, or about 1.05 mg of sodium bisulfite, and about 0.09 mg to about 0.115 mg, about 0.10 mg to about 0.11 mg, or about 0.105 mg of colloidal anhydrous silica. It will be appreciated that colloidal anhydrous silica can also be referred to as a pharmaceutically acceptable carrier in the formulations described herein.

[000111] In a further embodiment, the invention features an oral capsule formulation consisting of about 95-115 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline free base, 0.95-1.15 mg of sodium bisulfite, about 0.09-0.115 mg of colloidal anhydrous silica, and a capsule.

[000112] In another embodiment, the oral capsule formulation comprises about 70 mg to about 200 mg, about 80 mg to about 180 mg, about 90 mg to about 160 mg, about 100 mg to about 140 mg,

23

or about 120 mg to 135 mg of a 9-[(2,2-dimethylpropyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt. Preferably, the capsule comprises about 132.8 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt.

[000113] In a further embodiment, the capsule formulation may also comprise about 120-135 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt; about 90-110 mg lactose; about 190-220 mg microcrystalline cellulose; about 0.8-1.2 mg sodium bisulfite; about 20-30 mg crospovidone; about 2-3 mg silicon dioxide; about 20-30 mg magnesium stearate; and about 4-6 mg talc.

[000114] In a further embodiment, the capsule formulation comprises about 132.80 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt; about 100.00 mg lactose; about 208.70 mg microcrystalline cellulose; about 1.00 mg sodium bisulfite; about 25.00 mg crospovidone; about 2.50 mg silicon dioxide; about 25.00 mg magnesium stearate; and about 5.00 mg talc. In a further embodiment, the tablet of the invention consists essentially of the above listed components.

[000115] The capsules may be manufactured using the following process. First, each of the ingredients listed in Table 3 below were prepared individually. The tetracycline compound, 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, free base, was passed through a 500 micron screen and weighed in the formulation quantity. Sodium bisulfite was placed into a mortar and milled to break down crystals. Then, the sodium bisulfite was passed through a 300 micron screen and weighed in its formulation quantity. The colloidal anhydrous silica (AEROSIL) was passed through a 710 micron screen and also weighed in its formulation quantity, as shown in Table 3.

Table 3

Material	Quantity ^a
9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline freebase	421 g ^b
Sodium bisulfite	4.21 g
Colloidal anhydrous silica	0.425 g
White HPMC Opaque capsule size 0	4000

^a Minor variations in the quantities ($\pm 10\%$) may occur during the drug development process.

^b Corrected quantity

[000116] After 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, free base and sodium bisulfite were both passed through the respective screens, the free base was placed in a stainless steel container and the sodium bisulfite was added. The mixture was blended for ten minutes before the colloidal anhydrous silica (AEROSIL) was added. After the silica was added, the mixture was blended for five minutes. The HPMC capsules were then hand filled and the weights of each are recorded.

Injectable Formulation

[000117] In another embodiment, the invention also features an injectable formulation comprising about 90-110 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline free base and a pharmaceutically acceptable carrier (e.g., an aqueous carrier).

[000118] In a further embodiment, the injection formulation may comprise about 90-110 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline and one or more components selected from a free base, a lyoprotectant, an anti-oxidant, a pH adjustment compound, and a carrier.

[000119] Examples of lyoprotectant include, for example, sugars such as sucrose. The formulation (e.g., for a vial containing about 100 mg of the tetracycline compound) may comprise about 90 to about 110 mg, about 95 mg to about 105 mg, or about 100 mg of sucrose.

[000120] Examples of antioxidants include, but are not limited, to sodium bisulfite. The injectable formulation (e.g., for a vial containing about 100 mg of the tetracycline compound) may comprise about 0.9 to about 1.1 mg, about 0.95 to about 1.05 mg, or about 1.0 mg of sodium bisulfite.

[000121] The formulation may also comprise acids and bases which can be used to adjust the pH of the composition to 4.2. Examples of such compounds include hydrochloric acid and sodium hydroxide.

[000122] In a further embodiment, the invention pertains, at least in part, to an injectable formulation, comprising about 90-110 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline free base, 90-110 mg of sucrose, 0.9-1.1 mg of sodium bisulfite, and an aqueous carrier.

[000123] In another further embodiment, the invention also features an injectable formulation, consisting of about 100 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline free base, 100 mg of sucrose, 1 mg of sodium bisulfite, pH adjustment compounds and an aqueous carrier.

[000124] In Table 4 below, the composition of a batch injectable formulation of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline free base for a 100 mg vial is described.

Table 4

Material	Quantity	Function
9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline free base	174.8 g	Active Ingredient
Sucrose	174.8 g	Lyoprotectant
Sodium bisulfite	1.75 g	Anti-oxidant
1 M Hydrochloric acid	402.0 g	pH adjustment
0.1 M Hydrochloric acid	As needed to pH 4.2	pH adjustment
0.1 M sodium hydroxide	As needed to pH 4.2	pH adjustment
Water	To a total batch mass of 5.82 Kg	Dissolution medium for sterile filtration

[000125] The injectable formulation may be made by first charging a vessel with water (4.662 liters) and 174.8 grams of sucrose. 372 grams of 1 M hydrochloric acid and 1.75 g of sodium bisulfite were also added. 174.8 g of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline free base was then added. After the tetracycline compound was added, the pH was adjusted to 4.0 to 4.5 using 0.1 M

sodium hydroxide or 0.1 M hydrochloric acid, as appropriate. The weight of the resulting solution was adjusted to 5.82 kg with additional water. The mixture was then filtered through a sterile 0.22 µm filter. Type 1 glass vials were then filled with 3.5 g of the solution per vial.

[000126] An injectable formulation using the tosylate salt of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline may also be prepared. Table 5 provides an example formulation.

Table 5

Material	Quantity	Function
9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline free base	591.7 g	Active ingredient
Tosylate ¹	185.5 g	API counter ion
Sucrose	591.7 g	Lyoprotectant
Sodium bisulfite	5.9 g	Anti-oxidant
1 M hydrochloric acid	197.0 g	pH adjustment
2 M hydrochloric acid	150.0 g	pH adjustment
2 M sodium hydroxide	0 g	pH adjustment
Water	As needed for a total batch mass of 19.72 Kg	Dissolution medium for sterile filtration

Roller Compaction

[000127] In another embodiment, the invention features an oral tablet formulation consists of: about 120-135 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt; about 90-110 mg lactose; about 190-220 mg microcrystalline cellulose; about 0.8-1.2 mg sodium bisulfite; about 20-30 mg croscopovidone; about 2-3 mg silicon dioxide; about 20-30 mg magnesium stearate; and about 4-6 mg talc.

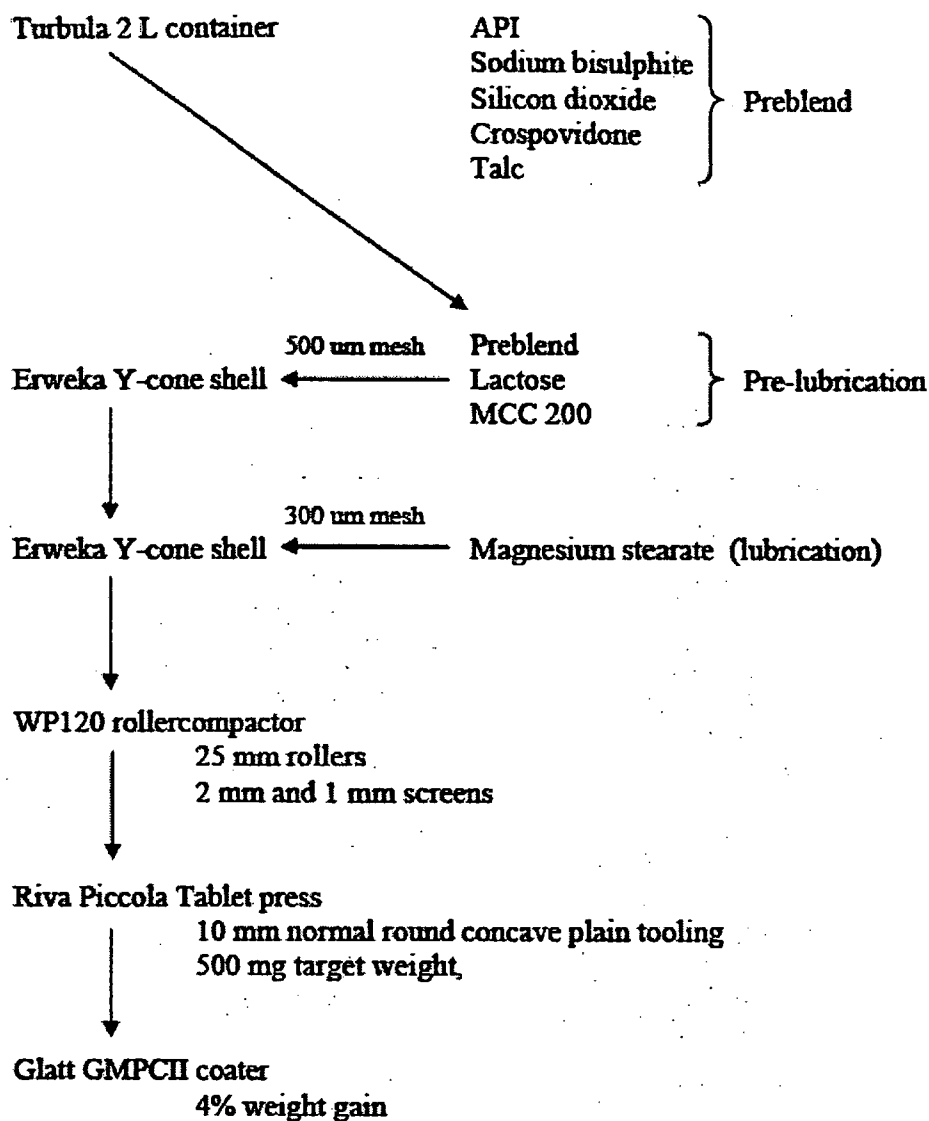
[000128] In a further embodiment, the invention features an oral tablet formulation consists of tablets which weigh about 450 mg to about 550 mg, about 480 mg to about 520 mg, about 490 mg to about 510 mg, about 495 mg to about 505 mg, or about 500 mg.

[000129] In a further embodiment, the invention features an oral tablet formulation consists of tablets with a mean hardness of about 2 Kp to about 20 Kp, about 3 Kp to about 18 Kp, about 4 Kp to about 16 Kp, about 5 Kp to about 15 Kp, about 6 Kp to about 15 Kp, about 6.3 Kp to about 14.5 Kp, about 6.3 Kp to about 10 Kp, about 6.3 Kp to about 8 Kp, about 6.3 Kp to about 7 Kp, or about 6.3 Kp to about 6.8 Kp. In a preferred embodiment, the invention also features a tablet formulation with a mean hardness of about 6.5 Kp.

[000130] In a further embodiment, the invention features an oral tablet formulation consists of tablets prepared by a roller compaction process.

[000131] The roller compaction process is illustrated in Scheme 1 below.

Scheme 1



[000132] The roller compaction process significantly improved the drug load. Due to the physical properties of the 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, or a salt thereof (API), e.g. small particle size, poor flow characteristics, tendency to adhere to the faces of the tablet die, and thus the large volume of filler and lubricant needed, a direct compression process achieved 10% drug load, e.g., 100mg in a 1 g tablet. Roller compaction process overcame these limitations and gave a blend with a larger particle size and better flow characteristics, and increased the drug load to 20%.

[000133] Step 1: Tablet formulation

[000134] Target tablet core weight is 500 mg. Dose is 100 mg freebase equivalent of active agent, API assay is 75.3 %. Formulation data are provided in Table 2.

[000135] Step 2: Blending and granulation

[000136] The blend was manufactured and sampled prior to lubrication to determine uniformity. Five samples were removed from throughout the blend. Pre-lubrication data are provided in Table 6.

Table 6

Sample No.	Assay
1	20.5 %
2	21.4 %
3	20.4 %
4	20.4 %
5	21.0 %
Mean	20.7 %
RSD	2.1 %
Target	21.05

[000137] Uniform blend was achieved. The blend was then lubricated using 5% magnesium stearate and granulated using an Alexanderwerk WP120 Roller compactor, with the following setting:

Screw feeder speed:	35 RPM	Rollers:	25 mm parts
Roller speed:	10 RPM	Pre screen:	2 mm
Pre-granulator:	65.9 RPM	Fine screen:	1 mm
Fine granulator:	85 RPM		
Pressure:	30 Bar		
Gap control:	ON		
Gap set:	1 mm		
Vacuum:	ON		

[000138] The granules were sampled to determine uniformity following the lubrication and granulation process. Five samples were removed from throughout the blend. Table 7 provides post-lubrication and granulation sampling data. Uniform granules were obtained.

Table 7

Sample No.	Assay
1	20.5 %
2	20.3 %
3	20.1 %
4	20.5 %
5	20.5 %
Mean	20.4 %
RSD	0.9 %
Target	20.0

[000139] Particle sizing was assessed pre and post granulation. Figures 1 and 2 show the percentage retained on the mesh size. The granulation process significantly decreased the fine content. This change in particle improved flow characteristics and decreased the tendency to adhere of the API and thus allowed drug load to be increased.

[000140] Step 3: Compression

[000141] The granules were used to compress tablets using a Riva Piccola tablet press. The granules flowed well from the hopper. Round normal concave tooling with a 10 mm diameter was used. The tablet weight of 500 mg was achieved. Tablets were compressed to obtain the hardest tablet without stressing the equipment. A range of softer tablets was then compressed. Disintegration was performed on the tablets obtained. Both the tablets weights and hardness values display low variability. Granules flowed well during the compression. Table 8 provides the properties of the tablets.

Table 8

Mean Hardness (Kp)	6.56(0.35)	9.54(0.25)	12.63(0.11)	14.26(0.37)
Thickness (mm)	6.32	6.10	5.93	5.87
Tablet weight (mg)	493.9(0.35)	495.8(2.4)	492.5(1.6)	496.5(3.0)
Disintegration (min)	11-12	18-21	>30	>30

[000142] The remainder of the granules were compressed to a hardness of approximately 6.5 Kp (actual hardness 6.66 Kp SD 0.52). Average tablet weight was 494.0 mg with a RSD of 0.51%.

[000143] Step 4: Coating

[000144] The tablet batch was divided into two sub lots. One lot was coated with Eudragit E100 using an ethanol-based solution. A 4% weight gain was achieved in 2 hours.

[000145] The second lot of tablets was coated by using an aqueous based Opadry® AMB moisture barrier system. The required 4% weight gain was achieved in less than an hour. The tablets produced had little to no visible edge erosion.

[000146] It is to be understood that wherever values and ranges are provided herein, e.g., in amounts, dosages, etc., all values and ranges encompassed by these values and ranges, are meant to be encompassed within the scope of the present invention. Moreover, all values in these values and ranges may also be the upper or lower limits of a range.

[000147] Those skilled in the art will recognize, or be able to ascertain using no more than routine experimentation, numerous equivalents to the specific procedures, embodiments, claims, and examples described herein. Such equivalents are considered to be within the scope of this invention and covered by the claims appended hereto. The contents of all references, issued patents, and published patent applications cited throughout this application are hereby incorporated by reference.

CLAIMS

1. An oral formulation of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline or a salt thereof.
2. The oral formulation of claim 1, wherein the formulation is in tablet form.
3. The oral formulation of claim 2, wherein the formulation comprises about 5-40% weight percent of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline tosylate salt, about 50-90% weight percent of a diluent, about 0.01 - 0.5% weight percent of a stabilizer, about 0.2-2.0% weight percent of a glidant, about 1-11% weight percent of a lubricant, about 0.5-10% weight percent of a disintegrant, and optionally 0.5-1.5 % of an anti-adherent.
4. The oral formulation of claim 3, wherein the diluent comprises lactose, microcrystalline cellulose, or a combination thereof.
5. The oral formulation of claim 3, further comprising a buffering agent, an antiadherent, a coating component, or a combination thereof.
6. The oral formulation of claim 2, wherein the formulation comprises:
 - about 10-30% weight percent of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline or a salt thereof;
 - about 50-90% weight percent of a diluent;
 - about 0.01-0.5% weight percent of a stabilizer;
 - about 0.2-2.0% weight percent of a glidant;
 - about 3-10% weight percent of a lubricant;
 - about 3-10% weight percent of a disintegrant, and
 - bout 0.01-0.5% weight percent of an anti-adherent.
7. The oral formulation of claim 6, comprising:
 - about 26-28% weight percent of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline tosylate salt;
 - about 10-30% weight percent lactose;
 - about 30-50% weight percent microcrystalline cellulose;
 - about 0.05-0.35% weight percent sodium bisulfite;
 - about 0.5-1.5% weight percent silicon dioxide;
 - about 4.5-6.0% weight percent sodium stearyl fumarate or magnesium stearate;
 - about 4-6% weight percent crospovidone; and

30

about 0.5-1.5% weight percent of talc.

8. The oral formulation of claim 7, consisting of:

about 26-28% weight percent of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt;

about 15-25% weight percent lactose;

about 35-45% weight percent microcrystalline cellulose;

about 0.15-0.25% weight percent sodium bisulfite;

about 0.8-1.2% weight percent silicon dioxide;

about 4.8-5.2% weight percent sodium stearyl fumarate or magnesium stearate;

about 4.8-5.2% crospovidone;

about 0.15-0.25% weight percent talc and

about 3-5% of OPADRY® AMB Red.

9. The oral formulation of claim 1, wherein the formulation comprises about 90-250 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline or a salt thereof.

10. The oral formulation of claim 9, wherein the formulation is in the form of a tablet, and wherein the tablet consists essentially of:

about 125-140 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline, tosylate salt;

about 90-110 mg lactose;

about 200-220 mg microcrystalline cellulose;

about 0.75 - 1.5 mg sodium bisulfite;

about 20-30 mg crospovidone;

about 2-3 mg silicon dioxide;

about 20-30 mg magnesium stearate;

about 4.5 - 5.5 mg talc and

about 20-40 mg of OPADRY® AMB Red.

11. The oral formulation of claim 1, comprising 90-180 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline free base and a pharmaceutically acceptable carrier.

12. The oral formulation of claim 2, wherein the oral formulation is compressed using direct compression, roller compaction, or a combination thereof.

31

13. The oral formulation of claim 12, wherein the 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline or a salt thereof is present in an amount of more than 10% by weight based on the total weight of the formulation.
14. A compressed solid dosage form comprising 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline or a salt thereof and at least one pharmaceutically acceptable diluent, wherein the 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline or a salt thereof is present in an amount that is about 20% by weight based on the total weight of the compressed solid dosage form.
15. An injectable formulation comprising about 90-110 mg of 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline free base and a pharmaceutically acceptable carrier.
16. The injection formulation of claim 15, wherein the formulation further comprises one or more components selected from a lyoprotectant, an anti-oxidant, and a pH adjustment compound.
17. The injectable formulation of claim 16, wherein the formulation consists essentially of about 100 mg of 9-[(2,2-dimethylpropyl amino)-methyl]-minocycline free base, 100 mg of sucrose, 1 mg of sodium bisulphite, pH adjustment compounds and an aqueous carrier.
18. Use of the formulation of claim 1 in the manufacture of a medicament for treating an infection in a subject.
19. A method for preparing a pharmaceutical formulation comprising granulating the oral formulation according to claim 1 to form granules, followed by shaping the granules into an oral dosage form, wherein the oral formulation further comprises about 50-90% weight percent of a diluent, about 0.01 - 0.5% weight percent of a stabilizer, about 0.2-2.0% weight percent of a glidant, about 1-11% weight percent of a lubricant, and about 0.5-10% weight percent of a disintegrant.
20. The method of claim 19, wherein the granulating comprises roller compaction, and wherein the granules comprise greater than 10% weight percent of 9-[(2,2-dimethylpropyl amino)-methyl]-minocycline.

32

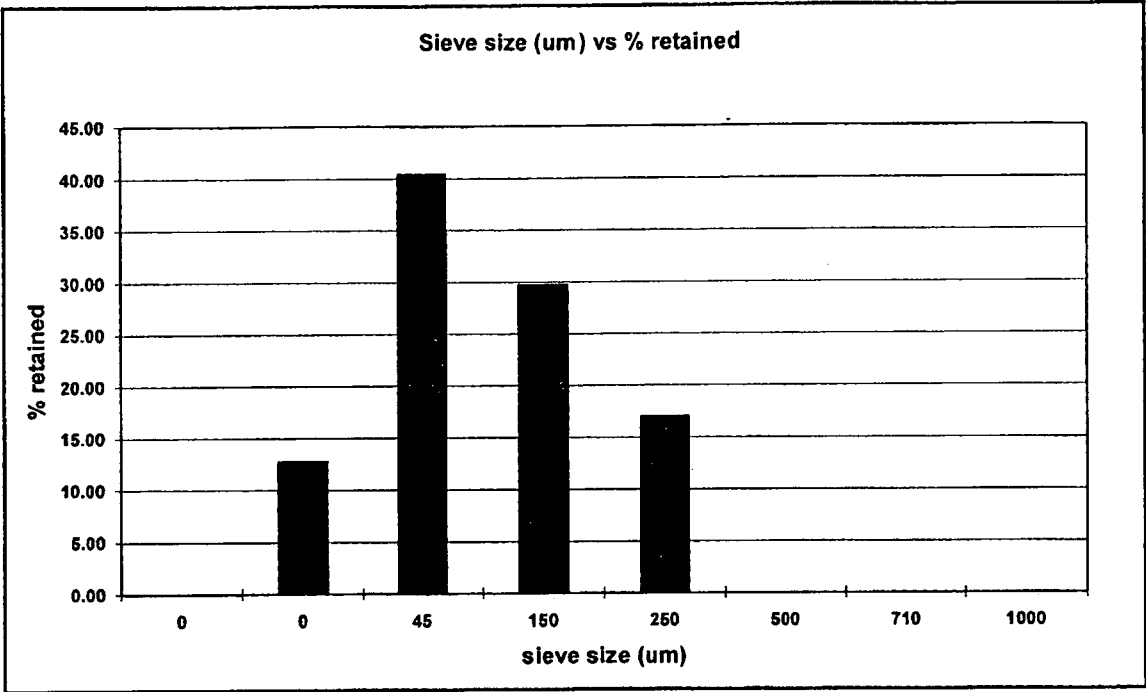


Figure 1

33

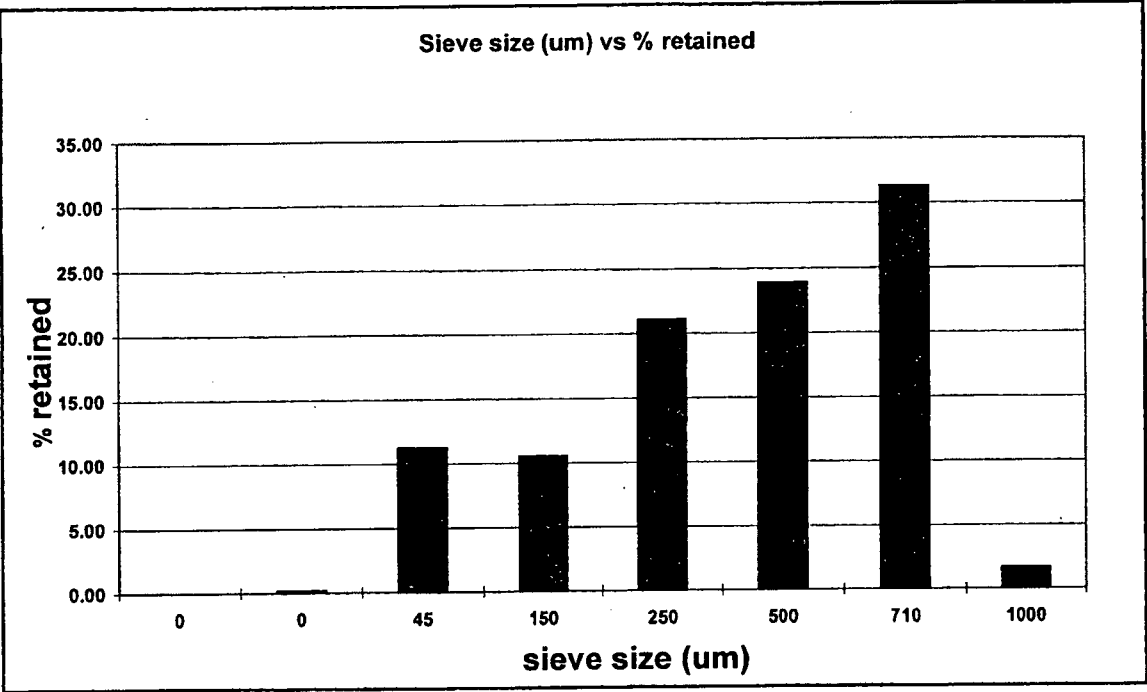


Figure 2

FORMULACIONES ORALES E INYECTABLES DE COMPUESTOS DE TETRACICLINA

5

Aplicaciones Relacionadas

[0001] Esta aplicación reivindica el beneficio de prioridad bajo 35 U.S.C. 119(e) a la U.S. Provisional Application No. 61/040,398 pendiente, presentada en
10 Marzo 28 de 2008, cuyos contenidos en su totalidad son incorporados en este documento por referencia.

Antecedentes

15

[0002] El desarrollo de antibióticos de tetraciclina fue el resultado directo de un estudio sistemático de especímenes de suelo recolectados de muchas partes del mundo para buscar evidencias de microorganismos capaces de producir composiciones bactericidas y/o bacteriostáticas. El primero de estos compuestos
20 novedosos fue introducido en 1948 bajo el nombre de clorotetraciclina. Dos años después, oxitetraciclina estuvo disponible. La elucidación de la estructura química de estos compuestos confirmó su similitud y preparo la base analítica para la producción de un tercer miembro de este grupo en 1952, la tetraciclina. Una nueva familia de compuestos de tetraciclina, sin el grupo de metil de anillo-adjunto
25 presente en las primeras tetraciclinas, fue preparado en 1957 y estuvo públicamente disponible en 1967; y la minociclina estaba en uso para 1972.

[0003] Recientemente, los esfuerzos de investigación se han centrado en desarrollar nuevas composiciones de antibiótico de tetraciclina efectivas bajo condiciones terapéuticas y rutas de administración cambiantes. También se han investigado nuevos análogos de tetraciclina que pueden demostrar ser iguales o más efectivos que el compuesto de tetraciclina originalmente introducido.

Ejemplos incluyen U.S. Patent 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; y 4,126,680.

Estas patentes son representativas del rango de composiciones de tetraciclina y análogos de tetraciclina farmacéuticamente activos.

[0004] Históricamente, muy pronto después de ser inicialmente desarrolladas e introducidas, se encontró que las tetraciclinas eran altamente efectivas farmacológicamente contra rickettsiae; un número de bacteria gramo-positiva y gramo-negativa; y los agentes responsables de la linfogranuloma venereum, conjuntivitis de inclusión, y psitacosis. Por lo tanto, las tetraciclinas se dieron a conocer como antibióticos de "amplio espectro". Con el establecimiento subsecuente de su actividad antimicrobial in vitro, efectividad en infecciones experimentales, y propiedades farmacológicas, las tetraciclinas como una clase rápidamente se tornaron de uso amplio para propósitos terapéuticos. Sin embargo, este amplio uso de tetraciclinas para enfermedades tanto mayores como menores llevo directamente al surgimiento de resistencia a estos antibióticos incluso entre especies de bacterias altamente susceptibles tanto comensales y patogénicas (por ejemplo, neumococos y salmonella). El surgimiento de organismos resistentes a la tetraciclina ha resultado en un decaimiento general del uso de composiciones de tetraciclinas y análogos de tetraciclinas como los antibióticos por excelencia.

Resumen de la Invención

[0005] En una materialización, la invención se relaciona con, por lo menos en parte, una formulación oral de un compuesto 9-aminometil de tetraciclina, por ejemplo, 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, o una sal del mismo. La formulación puede ser en la forma de una tableta o capsula.

[0006] En otra materialización más, la invención también se relaciona con una formulación oral que comprende entre un 15% a un 30%, entre un 16% a un 28%, entre un 18% a un 25%, entre un 19% a un 22%, entre un 19.5% a un 21.5%, o un 20% de peso porcentual del ingrediente activo, por ejemplo, 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, o una sal del mismo (por ejemplo, sal tosilato).

[0007] En aún otra materialización, la invención también se relaciona con una formulación oral que comprende una tableta con un núcleo que pesa entre unos 450 mg a unos 550 mg, entre unos 480 mg a unos 520 mg, entre unos 490 mg a unos 510 mg, entre unos 495 mg a unos 505 mg, o unos 500 mg.

[0008] En otra materialización más, la invención también se relaciona con una formulación oral que comprende entre unos 70 mg a unos 200 mg, entre unos 80 mg a unos 180 mg, entre unos 90 mg a unos 160 mg, entre unos 100 mg a unos 140 mg, entre unos 120 mg a unos 135 mg, o unos 132.8 mg equivalentes del ingrediente activo, por ejemplo 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato.

[0009] En otra materialización, la invención también se relaciona con una formulación de tableta con la dureza promedio de entre unos 2 Kp a unos 20 Kp, entre unos 3 Kp a unos 18 Kp, entre unos 4 Kp a unos 16 Kp, entre unos 5 Kp a unos 15 Kp, entre unos 6 Kp a unos 15 Kp, entre unos 6.3 Kp a unos 14.5 Kp, entre unos 6.3 Kp a unos 10 Kp, entre unos 6.3 Kp a unos 8 Kp, entre unos 6.3 Kp

a unos 7 Kp, o entre unos 6.3 Kp a unos 6.8 Kp. En una materialización más, la invención también se relaciona con una formulación de tableta con una dureza promedio de unos 6.5 Kp.

[0010] En aún otra materialización, la invención también se relaciona con una formulación de tableta con un tiempo de desintegración entre unos 5 min a unos 30 min, entre unos 7 min a unos 28 min, entre unos 8 min a unos 25 min, entre unos 9 min a unos 23 min, entre unos 10 min a unos 22 min, o entre unos 11 min a unos 21 min. En otra materialización más, la invención también se relaciona con una formulación de tableta con un tiempo de desintegración mayor que 30 min.

[0011] En una materialización más, la invención también se relaciona con una tableta que comprende: unos 5-40% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, o una sal del mismo (por ejemplo, sal tosilato); unos 50-90% de peso porcentual de un diluyente; unos 0.01-0.5% de peso porcentual de un estabilizante; unos 0.2-2.0% de peso porcentual de un deslizante; unos 3-10% de peso porcentual de un desintegrante; unos 3-10% de peso porcentual de un lubricante; opcionalmente unos 0.5-3.0% de peso porcentual de un agente tamponante; opcionalmente unos 0.1-2,0% de peso porcentual de un anti adherente; y opcionalmente unos 1-6% de peso porcentual de un componente de recubrimiento tal como un colorante de recubrimiento. Se apreciará que, en el contexto de los excipientes y otros aditivos, en el uso del término "un" (por ejemplo, "un diluyente" o "un anti adherente") también se tiene la intención que incluya instancias donde una pluralidad de diferentes compuestos son utilizados para la misma función. Por lo tanto, por ejemplo, una formulación con "un diluyente" en la cantidad de 50-90% incluye instancias en donde un solo compuesto sirve como diluyente y está presente en la cantidad, así como

instancias en donde dos, tres, o más compuestos diferentes funcionan como diluyentes y entre todos están presentes en la cantidad.

[0012] En aún otra materialización, la invención incluye tabletas que comprenden: unos 13-30% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato; unos 10-60% de peso porcentual de lactosa; unos 10-50% de peso porcentual de celulosa micro cristalina; unos 0.05-0.25% de peso porcentual de bisulfito de sodio; unos 0.4-1.6% de peso porcentual de dióxido de silicio; unos 4.5-6.5% de peso porcentual de estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio; unos 4-6% de peso porcentual de crospovidona; opcionalmente unos 1.0-2.0% de peso porcentual de ácido cítrico; opcionalmente unos 0.7-1.2% de peso porcentual de talco; opcionalmente unos 3-5% de peso porcentual de Eudragit E100, y unos 1-10% de peso porcentual de OPADRY® AMB Red. También se apreciará que, cuando el 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina está presente como una sal, el rango de peso porcentual incluirá el peso de la base libre y la sal contraíón (a menos que dichos pesos porcentuales sean reportados por separado, como se ejemplifica en la Tabla 1).

[0013] En aún otra materialización, la invención también incluye tabletas que consisten de unos 13-30% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato; unos 15-25% de peso porcentual de lactosa; unos 35-45% de peso porcentual de celulosa micro cristalina; unos 0.17-0.22% de peso porcentual de bisulfito de sodio; unos 0.9-1.1% de peso porcentual de dióxido de silicio; unos 4.5-5.5% de peso porcentual de estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio; unos 4.5-5.5% de peso porcentual de crospovidona; sin ácido cítrico; sin talco; sin Eudragit E100, y unos 3-4.5% de peso porcentual de OPADRY® AMB Red. En una materialización más, la tableta de la invención consiste esencialmente de los componentes listados anteriormente.

[0014] En aún otra materialización más, la invención también incluye tabletas que consisten de unos 15-30% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato; unos 15-25% de peso porcentual de lactosa; unos 35-45% de peso porcentual de celulosa micro cristalina; unos 0.17-0.22% de peso porcentual de bisulfito de sodio; unos 0.4-0.6% de peso porcentual de dióxido de silicio; unos 4.5-5.5% de peso porcentual de estearato de magnesio; unos 4.5-5.5% de peso porcentual de crospovidona; y unos 0.9-1.1% de peso porcentual de talco. En una materialización más, la tableta de la invención consiste esencialmente de los componentes listados anteriormente.

[0015] En aún otra materialización, la invención también incluye tabletas que consisten de un 26.56% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato; un 20.00% de peso porcentual de lactosa; un 41.74% de peso porcentual de celulosa micro cristalina; un 0.20% de peso porcentual de bisulfito de sodio; un 0.5% de peso porcentual de dióxido de silicio; un 5.00% de peso porcentual de estearato de magnesio; un 5.00% de peso porcentual de crospovidona; y un 1.00% de peso porcentual de talco. En una materialización más, la tableta de la invención consiste esencialmente de los componentes listados anteriormente.

[0016] En aún otra materialización más, la invención también incluye tabletas que consisten de unos 13-14% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato; unos 45-55% de peso porcentual de lactosa; unos 15-25% de peso porcentual de celulosa micro cristalina; unos 0.07-0.12% de peso porcentual de bisulfito de sodio; unos 0.4-0.55% de peso porcentual de dióxido de silicio; unos 5.5-6.0% de peso porcentual de estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio; unos 4.5-5% de peso porcentual de crospovidona; unos 1.25-1.75% de peso porcentual de ácido cítrico; unos 0.7-1.2% de peso porcentual de talco; y unos 3-5% de peso porcentual de Eudragit

E100. En una materialización más, la tableta de la invención consiste esencialmente de los componentes listados anteriormente.

[0017] En aún otra materialización más, la invención también incluye tabletas que consisten de unos 195-205 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato; unos 155-165 mg de lactosa; unos 295-310 mg de celulosa micro cristalina; unos 1.0-2.0 mg de bisulfito de sodio; unos 30-50 mg de crospovidona; unos 6-8 mg de dióxido de silicio; unos 30-50 mg de estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio; opcionalmente unos 12.5-17.5 mg de ácido cítrico; opcionalmente unos 7.5-12.5 mg de talco; opcionalmente unos 30-50 mg de Eudragit E100, y unos 20-40 mg de OPADRY® AMB Red.

[0018] La invención también se relaciona con, por lo menos en parte, una tableta que consiste de: unos 202 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato; unos 161 mg de lactosa; unos 303 mg de celulosa micro cristalina; unos 1.5 mg de bisulfito de sodio; unos 37.5 mg de crospovidona; unos 7.5 mg de dióxido de silicio; unos 37.5 mg de estearil fumarato de sodio; y unos 30 mg de OPADRY® AMB Red.

[0019] En aún otra materialización más, la invención también incluye una tableta que consiste de: unos 120-135 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato; unos 90-110 mg de lactosa; unos 190-220 mg de celulosa micro cristalina; unos 0.8-1.2 mg de bisulfito de sodio; unos 20-30 mg de crospovidona; unos 2-3 mg de dióxido de silicio; unos 20-30 mg de estearato de magnesio; y unos 4-6 mg de talco.

[0020] La invención también se relaciona con, por lo menos en parte, una tableta que consiste de: unos 132.80 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato; unos 100.00 mg de lactosa; unos 208.70 mg de celulosa micro cristalina; unos 1.00 mg de bisulfito de sodio; unos 25.00 mg de

71

crospovidona; unos 2.50 mg de dióxido de silicio; unos 25.00 mg de estearato de magnesio; y unos 5.00 mg de talco.

[0021] En aún otra materialización, la invención también incluyen a tableta que consiste de: unos 135-140 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-

5 minociclina, sal tosilato; unos 500-525 mg de lactosa; unos 200-210 mg de celulosa micro cristalina; unos 0.5-1.5 mg de bisulfito de sodio; unos 40-60 mg de crospovidona; unos 4-5 mg de dióxido de silicio; unos 50-70 mg de estearato de magnesio; unos 12.5-17.5 mg de ácido cítrico; unos 7.5-12.5 mg de talco; y unos 30-50 mg de Eudragit E100.

10 **[0022]** La invención también se relaciona con, por lo menos en parte, una tableta que consiste de: unos 138.5 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato; unos 515 mg de lactosa; unos 205.5 mg de celulosa micro cristalina; unos 1.0 mg de bisulfito de sodio; unos 50 mg de crospovidona; unos 5.0 mg de dióxido de silicio; unos 60 mg de estearato de magnesio; unos 15
15 mg de ácido cítrico; unos 10 mg de talco; y unos 40 mg de Eudragit E100.

[0023] En otra materialización, la invención también contiene una formulación oral que comprende 90-120 mg de base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0024] En otra materialización más, la invención contiene una formulación
20 de cápsula oral que consiste de unos 95-115 mg de base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, 0.95-1.15 mg de bisulfito de sodio, unos 0.09-0.115 mg de anhídrido de sílice coloidal, y una cápsula.

[0025] En aún otra materialización más, la invención también se relaciona con, por lo menos en parte, una formulación inyectable que comprende unos 90-
25 110 mg de base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina y un portador farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un portador acuoso).

[0026] La invención también se relaciona con, por lo menos en parte, una formulación de inyección que comprende unos 90-110 mg de base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, un Lioprotector, un antioxidante, y un portador.

5 **[0027]** En otra materialización, la invención se relaciona con, por lo menos en parte, una formulación inyectable, que comprende unos 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.

10 **[0028]** En otra materialización más, la invención también comprende una formulación inyectable, que consiste de unos 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.

[0029] La invención también comprende, por lo menos en parte, métodos para el tratamiento de sujetos utilizando las formulaciones de la invención. En
15 ciertas materializaciones, los sujetos son tratados para infecciones bacteriales. La invención se relaciona con una formulación oral incluyendo unos 5-40% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato, unos 50-90% de peso porcentual de un diluyente, unos 0.01-0.5% de peso porcentual de un estabilizante, unos 0.2-2.0% de peso porcentual de un deslizante, unos 1-11%
20 de peso porcentual de un lubricante, unos 0.5-10% de peso porcentual de un desintegrante, y opcionalmente 0.5-1.5% de un anti adherente. Por ejemplo, el dirigente puede incluir lactosa, celulosa micro cristalina, o una combinación de los mismos.

[0030] En algunas materializaciones, la formulación oral también incluye un
25 agente de taponamiento, un anti adherente, un componente de recubrimiento, o una combinación de los mismos.

FB

[0031] Por ejemplo, la formulación oral de la invención incluye unos 10-30% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, o una sal del mismo; unos 50-90% de peso porcentual de un diluyente; unos 0.01-0.5% de peso porcentual de un estabilizante; unos 0.2-2.0% de peso porcentual de un deslizante; unos 3-10% de peso porcentual de un lubricante; unos 3-10% del peso porcentual de un desintegrante, y unos 0.01-0.5% de peso porcentual de un anti adherente.

[0032] Un ejemplo de la formulación oral incluye unos 26-28% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato; unos 10-30% de peso porcentual de lactosa; unos 30-50% de peso porcentual de celulosa micro cristalina; unos 0.05-0.35% de peso porcentual de bisulfito de sodio; unos 0.5-1.5% de peso porcentual de dióxido de silicio; unos 4.5-6.0% de peso porcentual de estearil fumarato de sodio o estearato de magnesio; unos 4-6% de peso porcentual de crospovidona; y unos 0.5-1.5% de peso porcentual de talco.

[0033] Un ejemplo de una formulación oral incluye unos 26-28% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato; unos 15-25% de peso porcentual de lactosa; unos 35-45% de peso porcentual de celulosa micro cristalina; unos 0.15-0.25% de peso porcentual de bisulfito de sodio; unos 0.8-1.2% de peso porcentual de dióxido de silicio; unos 4.8-5.2% de peso porcentual de estearil fumarato de sodio o estearato de magnesio; unos 4.8-5.2% de peso porcentual de crospovidona; unos 0.15-0.25% de peso porcentual de talco y unos 3-5% de OPADRY® AMB Red.

[0034] En una materialización, la formulación comprende unos 90-250 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, o una sal del mismo.

[0035] Por ejemplo, la formulación oral es en la forma de una tableta que contiene unos 125-140 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato; unos 90-110 mg de lactosa; unos 200-220 mg de celulosa micro

cristalina; unos 0.75-1.5 mg de bisulfito de sodio; unos 20-30 mg de crospovidona; unos 2-3 mg de dióxido de silicio; unos 20-30 mg de estearato de magnesio; unos 4.5-5.5 mg de talco y unos 20-40 mg de OPADRY® AMB Red.

[0036] La invención también se relaciona con una formulación oral de 9-

5 [(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, o una sal del mismo presente en una cantidad de más de 10% por peso basado en el peso total de la formulación. Por ejemplo, la formulación es una tableta que tiene un peso total de unos 500 mg.

[0037] La invención también se relaciona con una forma de dosis sólida

10 comprimida que comprende 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, o una sal del mismo y por lo menos un diluyente farmacéuticamente aceptable, en donde el 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, o una sal del mismo está presente en una cantidad que es un 20% por peso basado en el peso total de la forma de dosis sólida comprimida. Por ejemplo, la forma de dosis sólida comprimida es una tableta que tiene un peso total de unos 500 mg.

15 **[0038]** La invención también se relaciona con un uso de una formulación de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, o una sal del mismo como se describe en este documento en la fabricación de un medicamento para tratar una infección en un sujeto.

20

Breve Descripción de las Figuras

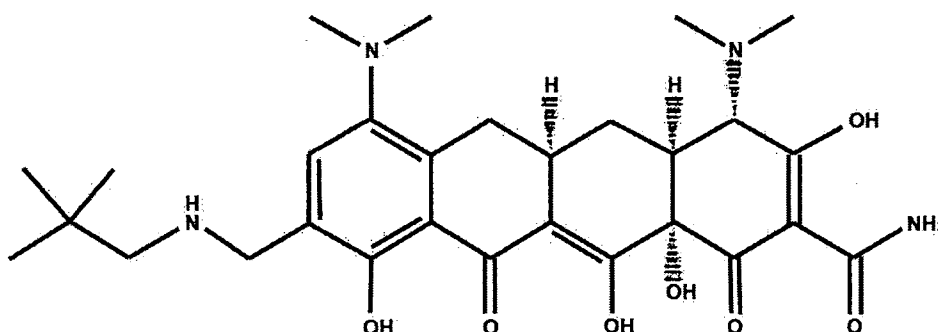
[0039] La Figura 1 muestra el porcentaje de partículas retenidas por cernidores de diferentes tamaños antes de la granulación.

25 **[0040]** La Figura 2 muestra el porcentaje de partículas retenidas por cernidores de diferentes tamaños después de la granulación.

Descripción Detallada de la Invención

[0041] La invención se relaciona con, por lo menos en parte, formulaciones
5 orales inyectables de un compuesto 9-aminometil de tetraciclina, por ejemplo, 9-
[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, o una sal del mismo. Las
formulaciones del invención se ha encontrado que son útiles en el tratamiento de
infecciones de bacterias en sujetos, tales como los humanos.

[0042] El término "compuesto 9-amino metil de tetraciclina" incluye
10 compuestos con una estructura núcleo de cuatro anillos similar a la de la
tetraciclina y sus análogos (por ejemplo, minociclina, sanciclinca, doxiciclina,
metaciclina, etc.) sustituidos en la posición 9 con un grupo funcional de
aminometil (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-NR}'\text{R}''$, en donde R' y R'' son cada uno de forma
independiente hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilo arilo,
15 enlazados para formar un anillo, etc.). Preferiblemente, el compuesto de
tetraciclina es 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, o una sal del mismo.
La estructura del 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina es:



20

[0043] En otra materialización, 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-
minociclina administrado en forma oral como la base libre o como la sal tosilato o
inyectado como la base libre.

[0044] En otra materialización, la formulación descrita en este documento es administrada a un paciente en necesidad de tratamiento con la formulación. Por ejemplo, pacientes en necesidad de tratamiento incluyen aquellos que tienen, se sospecha que tienen, están en riesgo de contraer, o han tenido previamente una infección tal como una infección de bacterias.

[0045] De la forma como sutilizar ese documento, el término "pacientes" (también, "sujeto") incluye cualquier animal en necesidad de tratamiento con las formulaciones de este documento. Ejemplos incluyen animales de granja tales como vacas, ovejas, cabras, etc., y humanos.

[0046] El término "tratando" o "tratamiento" se refiere a la mejora, erradicación, o disminución de uno o más síntomas de un trastorno, por ejemplo, una infección de bacterias, que ha de ser tratada. En ciertas materializaciones, el trastorno incluye la erradicación eliminación de una porción significativa de la bacteria asociada con infección que ha de ser tratada. En algunas instancias, la composición de la invención es administrada antes de la infección, por ejemplo, como un tratamiento profiláctico.

[0047] En otra materialización, la infección puede ser una infección causada por patógenos gramo 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 gramo 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 anaeróbicos (por ejemplo, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium*

perfringens, etc.) y/o patógenos atípicos (por ejemplo, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, etc.).

5 **Formulación de Tableta Oral**

[0048] En una materialización, la invención se relaciona con, por lo menos en parte, una formulación oral de un compuesto de 9-aminometil de tetraciclina o una sal del mismo en forma de tableta. De forma ventajosa, el compuesto 9-aminometil de tetraciclina es 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina y la sal es sal tosilato.

[0049] En otra materialización, la formulación comprende entre un 5% a un 40%, entre un 10% a un 30%, entre un 10% a un 27%, entre un 12% a un 25%, entre un 13% a un 25%, entre un 14% a un 25%, entre un 15% a un 24%, entre un 16% a un 24%, entre un 16% a un 23%, entre un 16% a un 22%, entre un 18% a un 22%, entre un 19% a un 21%, o un 20% del peso porcentual del ingrediente activo, por ejemplo, base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina.

[0050] En otra materialización, la formulación comprende un 50% a un 90% de un dirigente o ingrediente inerte. Ejemplos de tales diluyentes incluyen, pero no están limitados, lactosa y celulosa micro cristalina. En otra materialización, la formulación comprende entre un 10% a un 60%, entre un 10% a un 30%, entre un 11% a un 29%, entre un 2% a un 28%, entre un 13% a un 27%, entre un 14% a un 26%, entre un 15% a un 25%, entre un 16% a un 24%, entre un 17% a un 23%, entre un 18% a un 22%, entre un 19% a un 22%, entre un 20% a un 22%, o preferiblemente un 21.5% de lactosa.

[0051] En aún otra materialización, la formulación comprende entre un 10% a un 50%, entre un 30% a un 50%, entre un 31% a un 49%, entre un 32% a un

48%, entre un 33% a un 47%, entre un 34% a un 46%, entre un 35% a un 45%, entre un 36% a un 44%, entre un 37% a un 43%, entre un 38% a un 42%, entre un 39% a un 41%, entre un 40% a un 41%, o preferiblemente, un 40.4% de peso porcentual de celulosa micro cristalina.

5 **[0052]** En aún otra materialización, la formulación comprende un estabilizante. El estabilizante puede también ser un antioxidante. Ejemplos de estabilizantes incluyen y sulfato de sodio. En una materialización, la formulación comprende entre un 0.01% a un 0.5%, entre un 0.02% a un 0.45%, entre un 0.04% a un 0.4%, entre un 0.05% a un 0.35%, entre un 0.10% a un 0.3%, entre
10 un 0.15% a un 0.25%, entre un 0.16% a un 0.24%, entre un 0.17% a un 0.23%, entre un 0.18% a un 0.22%, entre un 0.19% a un 0.21%, o un 0.2% de peso porcentual de bisulfito de sodio.

[0053] En aún otra materialización, la formulación comprende un deslizante, tal como una dióxido coloidal de silicio. En una malversación, la
15 formulación comprende entre un 0.1% a un 2.0%, entre un 0.3% a un 1.9%, entre un 0.5% a un 1.5%, entre un 0.7% a un 1.4%, entre un 0.8% a un 1.2%, o un 1.0% de peso porcentual de dióxido coloidal de silicio.

[0054] En aún otra materialización más, la formulación también comprende un lubricante, tal como el estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio. En
20 una malversación, la formulación comprende entre un 1% a un 11%, entre un 2% a un 10%, entre un 3% a un 9%, entre un 4% a un 8%, entre un 4% a un 7%, entre un 4.5% a un 6%, o un 5% de peso porcentual de estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio.

[0055] En aún otra materialización más, la formulación también comprende
25 un desintegrante, tal como crospovidona. En una materialización, la formulación comprende entre un 0.5% a un 10%, entre un 1% a un 10%, entre un 2% a un

9%, entre un 3% a un 8%, entre un 4% a un 7%, entre un 4% a un 6%, o un 5.0% de peso porcentual de crospovidona.

[0056] En aún otra materialización más, la formulación de tableta tamil comprende un agente de taponamiento, así como el ácido cítrico. Cuando se encuentra presente, el ácido cítrico puede estar presente entre una 0.9% a un 2.0%, entre un 1.0% a un 1.9%, entre un 1.1% a un 1.8%, entre un 1.2% a un 1.7%, entre un 1.3% a un 1.6%, entre un 1.4% a un 1.5%, o un 1.4% de peso porcentual.

[0057] En aún otra materialización más, la formulación de tableta también puede comprender un anti adherente, así como un talco. Cuando se encuentra presente, el talco puede estar presente en un peso porcentual de entre un 0.1% a un 2.0%, entre un 0.2% a un 1.9%, entre un 0.3% a un 1.8%, entre un 0.4% a un 1.7%, entre un 0.4% a un 1.6%, entre un 0.5% a un 1.5%, entre un 0.6% a un 1.4%, entre un 0.7% a un 1.3%, entre un 0.8% a un 1.2%, entre un 0.9% a un 1.1% o un 0.96% de peso porcentual.

[0058] La formulación oral también fue comprender un recubrimiento. Cuando se encuentra presente, recubrimiento puede opcionalmente comprender Eudragit E100 y puede opcionalmente comprender trazas de cantidad de solvente (preferiblemente menos que un 0.1% de etanol). En una materialización, la formulación comprende entre un 1% a un 8%, entre un 2% a un 7%, entre un 2% a un 6%, entre un 2% a un 5%, entre un 3% a un 4%, o un 3.4% de peso porcentual de Eudragit E100.

[0059] La formulación oral también puede comprender un colorante de recubrimiento, tal como OPADRY® AMB Red. En una materialización, la formulación comprende entre un 1% a un 8%, entre un 2% a un 7%, entre un 2% a un 6%, entre un 2% a un 5%, entre un 3% a un 4%, o un 3.85% de su porcentual de OPADRY® AMB Red.

SO

[0060] En otra materialización, prevención se relaciona con una tableta que comprende entre unos 190 a unos 205 mg de compuesto 9-aminometil de tetraciclina, por ejemplo, 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato. Preferiblemente, la tableta comprende unos 201.6 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato (por ejemplo, 150 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina y 51.6 mg de counterion tosilato).

[0061] En otra materialización más, la tableta comprende entre unos 140 mg a unos 180 mg, entre unos 145 mg a unos 175 mg, entre unos 150 mg a unos 170 mg, entre unos 155 mg a unos 165 mg o unos 161.1 mg de un diluyente, tal como la lactosa.

[0062] En otra materialización más, la tableta comprende entre unos 290 mg a unos 315 mg, entre unos 295 mg a unos 310 mg, entre unos 295 mg a unos 305 mg, entre unos 300 mg a unos 305 mg, o unos 303.3 mg de un diluyente adicional, por ejemplo, celulosa micro cristalina.

[0063] La composición de tableta también puede comprender además un estabilizante. El estabilizante puede ser bisulfito de sodio, que también es un antioxidante. En una materialización, la composición comprende entre unos 0.1 mg a unos 2 mg, entre unos 0.2 mg a unos 2 mg, entre unos 0.3 mg a unos 2 mg, entre unos 0.4 mg a unos 2 mg, entre unos 0.5 mg a unos 1.9 mg, entre unos 0.6 mg a unos 1.8 mg, entre unos 0.7 mg a unos 1.7 mg, entre unos 0.8 mg a unos 1.6 mg, entre unos 0.9 mg a unos 1.5 mg, entre unos 1.0 mg a unos 1.5 mg, entre unos 1.0 mg a unos 2.0 mg, entre unos 1.1 mg a unos 1.9 mg, entre unos 1.2 mg a unos 1.8 mg, entre unos 1.3 mg a unos 1.7 mg, entre unos 1.4 mg a unos 1.6 mg, o unos 1.5 mg de bisulfito de sodio por tableta.

[0064] En aún otra materialización más, la tableta comprende entre unos 10 mg a unos 100 mg, entre unos 20 mg a unos 80 mg, entre unos 30 mg a unos 60 mg, entre unos 30 mg a unos 50 mg, entre unos 35 mg a unos 45 mg, entre unos

35 mg a unos 40 mg, o unos 37.5 mg de un desintegrante, por ejemplo, crospovidona.

[0065] En aún otra materialización más, la tableta comprende un deslizante, por ejemplo, dióxido coloidal de silicio. La tableta puede comprender
5 entre unos 1.0 mg a unos 12.0 mg, entre unos 2.0 mg a unos 11.0 mg, entre unos 3.0 mg a unos 10.0 mg, entre unos 4.0 mg a unos 9.0 mg, entre unos 5.0 mg a unos 8.0 mg, entre unos 6.0 mg a unos 8.0 mg, entre unos 7.0 mg a unos 8.0 mg, o unos 7.5 mg de un deslizante, tal como el dióxido coloidal de silicio.

[0066] En aún otra materialización más, la tableta comprende entre unos 10
10 mg a unos 110 mg, entre unos 20 mg a unos 90 mg, entre unos 25 mg a unos 70 mg, entre unos 30 mg a unos 50 mg, entre unos 35 mg a unos 40 mg, o unos 37.5 mg de un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio.

[0067] En aún otra materialización más, la tableta puede comprender un
15 agente de taponamiento tal como el ácido cítrico, aunque otros ácidos puede ser utilizados. Cuando se encuentran presentes, los agentes de taponamiento pueden estar presentes en la cantidad de entre unos 10 mg a unos 20 mg, entre unos 11 mg a unos 19 mg, entre unos 12 mg a unos 18 mg, entre unos 13 mg a unos 17 mg, entre unos 14 mg a unos 16 mg, o unos 15 mg de agente de taponamiento,
20 por ejemplo, ácido cítrico.

[0068] La tableta me puede comprender un anti adherente para prevenir que las tabletas se peguen entre sí. En una materialización, el anti adherente es talco. Cuando se encuentra presente, la composición comprende entre un 1 mg a unos 20 mg, entre unos 2 mg a unos 19 mg, entre unos 3 mg a unos 18 mg, entre
25 unos 4 mg a unos 17 mg, entre unos 5 mg a unos 16 mg, entre unos 6 mg a unos 15 mg, entre unos 7 mg a unos 14 mg, entre unos 8 mg a unos 13 mg, entre unos

9 mg a unos 12 mg, entre unos 9 mg a unos 11 mg, o unos 10 mg de anti adherente, por ejemplo, talco, por tableta.

[0069] En aún otra materialización más, la tableta puede comprender un componente de recubrimiento. Ejemplos de componentes de recubrimiento

5 incluyen colorantes y polímeros de recubrimiento. Ejemplos específicos incluyen OPADRY® AMB Red y Eudragit E100.

[0070] En aún otra materialización más, la tableta puede comprender un colorante de recubrimiento tal como OPADRY® AMB Red, aunque otros colorantes también puede ser utilizados. La tableta puede comprender entre unos

10 10 mg a unos 50 mg, o entre unos 15 mg a unos 35 mg, o entre unos 20 mg a unos 40 mg, o entre unos 25 mg a unos 35 mg, o unos 30 mg de colorante.

[0071] El recubrimiento puede ser colocado en la tableta utilizando un solvente tal como el etanol. La composición puede comprender cantidades de trazos de etanol. En una materialización más, el recubrimiento comprende

15 Eudragit E100. El Eudragit E100 puede ser presente en una cantidad de entre unos 10 mg a unos 90 mg, entre unos 20 mg a unos 80 mg, entre unos 30 mg a unos 70 mg, entre unos 30 mg a unos 60 mg, entre unos 30 mg a unos 50 mg, o unos 40 mg por tableta.

[0072] En una materialización más, la formulación comprende 15% a un 20 30%, entre un 16% a un 28%, entre un 18% a un 25%, entre un 19% a un 22%, entre un 19.5% a un 21.5%, o un 20% de peso porcentual de ingrediente activo, por ejemplo, 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina sal tosilato.

[0073] En una materialización más, la formulación comprende entre un 50% a un 90% de un diluyente o ingrediente inerte. Ejemplos de tales diluyentes

25 incluyen, pero no están limitados a, lactosa y celulosa micro cristalina. En una materialización más, la formulación comprende entre un 10% a un 60%, entre un 10% a un 30%, entre un 11% a un 29%, entre un 12% a un 28%, entre un 13% a

53

un 27%, entre un 14% a un 26%, entre un 15% a un 25%, entre un 16% a un 24%, entre un 17% a un 23%, entre un 18% a un 22%, entre un 19% a un 22%, entre un 19.5% a un 21.5%, o preferiblemente, un 20% de lactosa.

[0074] En otra materialización más, la formulación comprende entre un 30% a un 50%, entre un 31% a un 50%, entre un 32% a un 49%, entre un 33% a un 48%, entre un 34% a un 47%, entre un 35% a un 46%, entre un 36% a un 45%, entre un 37% a un 44%, entre un 38% a un 43%, entre un 39% a un 42%, entre un 40% a un 42%, o preferiblemente, un 41.74% de peso porcentual de celulosa micro cristalina.

[0075] En otra materialización más, la formulación comprende un estabilizante. El estabilizante también puede ser un antioxidante. Ejemplos de estabilizantes incluyen bisulfito de sodio. En una materialización, la formulación comprende entre un 0.01% a un 0.5%, entre un 0.02% a un 0.45%, entre un 0.04% a un 0.4%, entre un 0.05% a un 0.35%, entre un 0.10% a un 0.3%, entre un 0.15% a un 0.25%, entre un 0.16% a un 0.24%, entre un 0.17% a un 0.23%, entre un 0.18% a un 0.22%, entre un 0.19% a un 0.21%, o un 0.2% de peso porcentual de bisulfito de sodio.

[0076] En otra materialización más, la formulación comprende un deslizante, tal como un dióxido coloidal de silicio. En una materialización, la formulación comprende entre un 0.1% a un 1.5%, entre un 0.2% a un 1.0%, entre un 0.3% a un 0.8%, entre un 0.4% a un 0.6%, o un 0.5% de peso porcentual de dióxido coloidal de silicio.

[0077] En aún otra materialización más, la formulación también comprende un lubricante, tal como el estearato de magnesio. En una materialización, la formulación comprende entre un 1% a un 11%, entre un 2% a un 10%, entre un 3% a un 9%, entre un 4% a un 8%, entre un 4% a un 7%, entre un 4.5% a un 6%, o un 5% de peso porcentual de estearato de magnesio.

[0078] En aún otra materialización más, la formulación también comprende un desintegrante, tal como la crospovidona. En una materialización, la formulación comprende entre un 0.5% a un 10%, entre un 1% a un 10%, entre un 2% a un 9%, entre un 3% a un 8%, entre un 4% a un 7%, entre un 4% a un 6%, o un 5% de peso porcentual de crospovidona.

[0079] En aún otra materialización más, la formulación de tableta también puede comprender un anti adherente, tal como talco. Cuando se encuentra presente, el taco puede estar presente en un peso porcentual de entre un 0.1% a un 2.0%, entre un 0.2% a un 1.9%, entre un 0.3% a un 1.8%, entre un 0.4% a un 1.7%, entre un 0.4% a un 1.6%, entre un 0.5% a un 1.5%, entre un 0.6% a un 1.4%, entre un 0.7% a un 1.3%, entre un 0.8% a un 1.2%, entre un 0.9% a un 1.1% o un 1.00 por ciento de peso porcentual.

[0080] En otra materialización, se relaciona con una tableta que comprende entre unos 70 mg a unos 200 mg, entre unos 80 mg a unos 180 mg, entre unos 90 mg a unos 160 mg, entre unos 100 mg a unos 140 mg, o entre unos 120 mg a unos cientos 25 mg de una 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato. Preferiblemente, la tableta comprende unos 132.8 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato.

[0081] En otra materialización más, pataleta comprende entre unos 50 mg a unos 150 mg, entre unos 60 mg a unos 130 mg, entre unos 70 mg a unos 130 mg, entre unos 80 mg a unos 120 mg, entre unos 90 mg a unos 110 mg o unos 100 mg de un diluyente, tal como la lactosa.

[0082] En otra materialización más, la tableta comprende entre unos 150 mg a unos 250 mg, entre unos 170 mg a unos 230 mg, entre unos 180 mg a unos 220 mg, entre unos 190 mg a unos 210 mg, o unos 208.70 mg de un diluyente adicional, por ejemplo, celulosa micro cristalina.

SS

[0083] La composición de la tableta también puede además comprender un estabilizante. El estabilizante puede ser bisulfito de sodio, que también es un antioxidante. En una materialización, la composición comprende entre unos 0.1 mg a unos 2 mg, entre unos 0.2 mg a unos 1.9 mg, entre unos 0.3 mg a unos 1.8 mg, entre unos 0.4 mg a unos 1.7 mg, entre unos 0.5 mg a unos 1.6 mg, entre unos 0.6 mg a unos 1.5 mg, entre unos 0.7 mg a unos 1.4 mg, entre unos 0.8 mg a unos 1.3 mg, entre unos 0.9 mg a unos 1.2 mg, entre unos 0.95 mg a unos 1.1 mg, o unos 1.0 mg de bisulfito de sodio por tableta.

[0084] En aún otra materialización más, la tableta comprende entre unos 5 mg a unos 80 mg, entre unos 10 mg a unos 60 mg, entre unos 15 mg a unos 40 mg, entre unos 18 mg a unos 35 mg, entre unos 20 mg a unos 30 mg, entre unos 22 mg a unos 28 mg, o unos 25.0 mg de un desintegrante, por ejemplo, crospovidona.

[0085] En aún otra materialización más, la tableta comprende un deslizante, por ejemplo, dióxido coloidal de silicio. La tableta puede comprender entre unos 0.5 mg a unos 10.0 mg, entre unos 0.7 mg a unos 8.0 mg, entre unos 1.0 mg a unos 6.0 mg, entre unos 1.3 mg a unos 4.0 mg, entre unos 1.8 mg a unos 3.0 mg, entre unos 2.1 mg a unos 2.8 mg, entre unos 2.4 mg a unos 2.6 mg, o unos 2.5 mg de un deslizante, tal como el dióxido coloidal de silicio.

[0086] En aún otra materialización más, la tableta comprende entre unos 5 mg a unos 80 mg, entre unos 10 mg a unos 60 mg, entre unos 15 mg a unos 30 mg, entre unos 18 mg a unos 35 mg, entre unos 20 mg a unos 30 mg, entre unos 22 mg a unos 28 mg, o unos 25.0 mg de un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio.

[0087] La tableta también puede comprender un anti adherente para prevenir que las tabletas se peguen entre sí. En una materialización, el anti adherente es talco. La composición comprende entre un 1 mg a unos 10 mg,



entre unos 1.5 mg a unos 9 mg, entre unos 2.0 mg a unos 8 mg, entre unos 2.5 mg a unos 7 mg, entre unos 3.0 mg a unos 6 mg, entre unos 3.5 mg a unos 5.8 mg, entre unos 4.0 mg a unos 5.6 mg, entre unos 4.5 mg a unos 5.4 mg, entre unos 4.8 mg a unos 5.3 mg, entre unos 4.9 mg a unos 5.1 mg o unos 5 mg de anti
5 adherente, por ejemplo, talco, por tableta.

[0088] Se apreciará que los componentes de diluyente, estabilizante, desintegrante, deslizante, y lubricante también puede ser referidos en este documento como portadores farmacéuticamente aceptables en las formulaciones escritas en este documento. Por lo tanto, las formulaciones se puede decir que
10 comprenden, por ejemplo, bisulfato de sodio, dióxido de silicio, lactosa, estearil fumarato de sodio, celulosa micro cristalina, o combinación de los mismos como un portador farmacéuticamente aceptable.

[0089] En una materialización más, la invención también se relaciona con una tableta que comprende: un 10-15% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-
15 propil amino)-metil]-minociclina, o una sal del mismo (por ejemplo, sal tosilato); un 50-90% de peso porcentual de un diluyente; un 0.01-0.5% de peso porcentual de un estabilizante; un 0.2-1.0% de peso porcentual de un deslizante; un 3-10% de peso porcentual de un desintegrante; un 3-10% de peso porcentual de un lubricante; un 0.5-3.0% de peso porcentual de un agente de taponamiento; un 0.1-
20 2.0% de peso porcentual de un anti adherente, y un 1-6% de peso porcentual de un componente de recubrimiento.

[0090] En aún otra materialización más, la invención también incluye tabletas que consisten de un 15-30% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato; un 15-25% de peso porcentual de lactosa;
25 un 35-45% de peso porcentual de celulosa micro cristalina; un 0.17-0.22% de peso porcentual de bisulfito de sodio; un 0.4-0.6% de peso porcentual de dióxido de silicio; un 4.5-5.5% de peso porcentual de estearato de magnesio; un 4.5-5.5%

S

de crospovidona; un 0.9-1.1% de talco. En una materialización más, la tableta de la invención consiste esencialmente de la lista de componentes listados anteriormente.

[0091] En una materialización más, la invención tamil incluye tabletas que consisten de un 26.56% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato; un 20.00% de peso porcentual de lactosa; un 41.74% de peso porcentual de celulosa micro cristalina; un 0.20% de peso porcentual de bisulfito de sodio; un 0.50% de peso porcentual de dióxido de silicio; un 5.00% de peso porcentual de estearato de magnesio; un 5.00% de crospovidona; un 1.00% de talco. En una materialización más, la tableta de la invención consiste esencialmente de los componentes listados anteriormente.

[0092] En aún otra materialización, la invención también se relaciona con una formulación oral que comprende una tableta con un núcleo cuyo peso está entre unos 450 mg a unos 550 mg, entre unos 480 mg a unos 520 mg, entre unos 490 mg a unos 510 mg, entre unos 495 mg a unos 505 mg, o unos 500 mg.

[0093] En aún otra materialización más, la invención incluye tabletas que comprenden: entre un 13-14% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato; entre un 40-60% de peso porcentual de lactosa; entre un 10-30% de peso porcentual de celulosa micro cristalina; entre un 0.05-0.15% de peso porcentual de bisulfito de sodio; entre un 0.4-0.6% de peso porcentual de dióxido de silicio; entre un 5-6.5% de peso porcentual de estearato de magnesio 35; entre un 4-6% de crospovidona; entre un 1.0-2.0% de peso porcentual de ácido cítrico; entre un 0.7-1.2% de peso porcentual de talco; y entre un 3-5% de Eudragit E100.

[0094] En aún otra materialización más, la invención también incluye tabletas que consisten de entre uno 13-14% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato; entre un cuarenta y 5-55% de peso

58

porcentual de lactosa; entre un 15-25% de peso porcentual de celulosa micro cristalina; entre un 0.07-0.12% de peso porcentual de bisulfito de sodio; entre un 0.4-0.55% de peso porcentual de dióxido de silicio; entre un 5.5-6.0% de peso porcentual de estearato de magnesio; entre un 4.5-5% de crospovidona; entre un 1.25-1.75% de peso porcentual de ácido cítrico; entre un 0.7-1.2% de peso porcentual de talco; y entre un 3-5% de Eudragit E100. En otra materialización más, la tableta la invención consiste esencialmente de los componentes listados anteriormente.

[0095] En una materialización más, la invención también se relaciona con una tableta que comprende: entre un 10-30% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, o una sal del mismo (por ejemplo, sal tosilato); entre un 50-90% de peso porcentual de un diluyente; entre un 0.01-0.5% de peso porcentual de un estabilizante; entre un 0.2-2.0% de peso porcentual de un deslizante; entre un 3-10% de peso porcentual de un desintegrante; entre un 3-10% de peso porcentual de un lubricante; entre un 0-3.0% de peso porcentual de un agente de taponamiento; entre un 0-2.0% de peso porcentual de un anti adherente; y entre un 1-6% de peso porcentual de un componente de recubrimiento tal como un colorante de recubrimiento.

[0096] En aún otra materialización más, la invención también incluye tabletas consisten de entre un 13-30% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato; entre un 15-25% de peso porcentual de lactosa; entre un 35-45% de peso porcentual de celulosa micro cristalina; entre un 0.17-0.22% de peso porcentual de bisulfito de sodio; entre un 0.9-1.1% de peso porcentual de dióxido de silicio; entre un 4.5-5.5% de peso porcentual de estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio; entre un 4.5-5.5% de crospovidona; sin ácido cítrico; sin talco; sin Eudragit E100, y entre un 3-4.5% de

OPADRY® AMB Red. En una materialización más, la tableta la invención consiste esencialmente de los componentes listados anteriormente.

[0097] En aún otra materialización más, la invención también incluye una tableta que consiste de: entre unos 195-205 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato; entre unos 155-165 mg de lactosa; entre unos 295-310 mg de celulosa micro cristalina; entre unos 1.0-2.0 mg de bisulfito de sodio; entre unos 30-50 mg de crospovidona; entre unos 6-8 mg de dióxido de silicio; entre unos 30-50 mg de estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio; opcionalmente entre unos 12.5-17.5 mg de ácido cítrico; opcionalmente entre unos 7.5-12.5 mg de talco; opcionalmente entre unos 30-50 mg de Eudragit E100, y unos 20-40 mg de OPADRY® AMB Red.

[0098] En aún otra materialización más, la invención también incluye una tableta que consiste de: entre unos 135-140 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato; entre unos 500-525 mg de lactosa; entre unos 200-210 mg de celulosa micro cristalina; entre unos 0.5-1.5 mg de bisulfito de sodio; entre unos 40-60 mg de crospovidona; entre unos 4-6 mg de dióxido de silicio; entre unos 50-70 mg de estearato de magnesio; entre unos 12.5-17.5 mg de ácido cítrico; entre unos 7.5-12.5 mg de talco; y entre unos 30-50 mg de Eudragit E100.

[0099] La invención también se relaciona con, por lo menos en parte, una tableta que consiste: unos 138.5 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato; unos 515 mg de lactosa; unos 205.5 mg de celulosa micro cristalina; unos 1.0 mg de bisulfito de sodio; unos 50 mg de crospovidona; unos 5.0 mg de dióxido de silicio; unos 60 mg de estearato de magnesio 20; unos 15 mg de ácido cítrico; unos 10 mg de talco; y unos 40 mg de Eudragit E100.

[0100] Las tabletas de la invención puede ser formadas utilizando métodos de compresión directa. Ejemplo, tabletas para ser formadas utilizando una presión

de unos 20 kPa y pueden ser hechas en tabletas recubiertas tales como tabletas en forma de óvalo.

[0101] Las tabletas de la invención puede ser formadas utilizando un método de compactación de rodillo. Por ejemplo, las tabletas formadas por el método de compactación de rodillo pueden tener una dureza de entre unos 2 Kp a unos 20 Kp, entre unos 3 Kp a unos 18 Kp, entre unos 4 Kp a unos 16 Kp, entre unos 5 Kp a unos 15 Kp, entre unos 6 Kp a unos 15 Kp, entre unos 6.3 Kp a unos 14.5 Kp, entre unos 6.3 Kp a unos 10 Kp, entre unos 6.3 Kp a unos 8 Kp, entre unos 6.3 Kp a unos 7 Kp, o entre unos 6.3 Kp a unos 6.8 Kp. Por ejemplo, las tabletas tienen una dureza promedio de unos 6.5 Kp.

[0102] En una materialización, el proceso de formulación utiliza compactación de rodillo para incrementar el tamaño de las partículas de la mezcla. Por ejemplo, en algunas materializaciones, la compactación de rodillo permite una carga de droga más grande en la formulación, tal como la carga de droga que sea mayor que el 10% del peso porcentual.

[0103] En una materialización, las tabletas son formuladas de acuerdo con las cantidades en la Tabla 1 más abajo.

Tabla 1

Material	mg/tableta	% w/w	Función
9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina	150 (activo)	20.0 (activo)	Activo
Tosilato y otras impurezas API ¹	51.6	6.9	API contra ion
Lactosa ²	161.1	21.5	Diluyente

Celulosa micro cristalina	303.3	40.4	Diluyente
Bisulfito de sodio	1.5	0.2	Estabilizante
Crospovidona	37.5	5.0	Desintegrante
Dióxido coloidal de silicio	7.5	1.0	Deslizante
Estearil fumarato de sodio	37.5	5.0	Lubricante
Total	750.0	100.0	
Tableta recubierta			
OPADRY® AMB Red	30.0	3.85	Recubrimiento de color
Total	780.00		

[0104] En otra materialización, las tabletas son formuladas de acuerdo con las cantidades en la Tabla 2 más abajo.

5

Tabla 2

Material	mg/Tableta	% w/w
9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina tosilato	132.80	26.56
Lactosa	100.00	20.00
Celulosa micro cristalina	208.70	41.74

200		
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 Cápsula Oral

5 **[0105]** En otra materialización, la invención también contiene una
formulación oral que comprende entre unos 90-120 mg de compuesto 9-
aminometil de tetraciclina, por ejemplo, 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-
minociclina, o una sal del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable. En
otra materialización, el 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina es una base
10 libre.

● **[0106]** En otra materialización, la invención también contiene una
formulación oral que comprende entre unos 70-200 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil
amino)-metil]-minociclina, sal tosilato.

[0107] En otra actualización más, el portador farmacéuticamente aceptable
15 comprende un estabilizante y/o antioxidante tal como el bisulfito de sodio. La
composición también puede comprender un deslizante, tal como el sílice, por
ejemplo, sílice anhídrido coloidal.

[0108] La formulación puede ser ubicada en una cápsula tal como, por
ejemplo, una cápsula blanco HPMC opaco, tamaño 0.

[0109] En una materialización más, la formulación de cápsula oral comprende entre unos 95 mg a unos 115 mg, entre unos 100 mg a unos 110 mg, o unos 105 mg de base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina.

[0110] La formulación también puede comprender entre unos 0.95 a unos 1.15 mg, entre unos 0.10 mg a unos 1.10 mg, o unos 1.05 mg de bisulfito de sodio, y entre unos 0.09 mg a unos 0.115 mg, entre unos 0.10 mg a unos 0.11 mg, o unos 0.105 mg de sílice anhídrido coloidal. Se aprecia que el sílice anhídrido coloidal también fuese referido como un portador farmacéuticamente aceptable en las formulaciones descritas en este documento.

[0111] En una materialización más, la invención contiene una formulación de cápsula oral que consiste de unos 95-115 mg de base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, 0.95-1.15 mg de bisulfito de sodio, unos 0.09-0.115 mg de sílice anhídrido coloidal, y una cápsula.

[0112] En otra materialización, la formulación de cápsula oral comprende entre unos 70 mg a unos 200 mg, entre unos 80 mg a unos 180 mg, entre unos 90 mg a unos 160 mg, entre unos 100 mg a unos 140 mg, o entre unos 120 mg a unos 135 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato.

Preferiblemente, la cápsula comprende unos 132.8 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato.

[0113] En una materialización más, la formulación de cápsula también puede comprender unos 120-135 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato; entre unos 90-110 mg lactosa; entre unos 190-220 mg de celulosa micro cristalina; entre unos 0.8-1.2 mg de bisulfito de sodio; entre unos 20-30 mg de crospovidona; entre unos 2-3 mg de dióxido de silicio; entre unos 20-30 mg de estearato de magnesio; y entre unos 4-6 mg de talco.

[0114] En una materialización más, la formulación de cápsula comprende unos 132.80 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato;

unos 100.00 mg de lactosa; unos 208.70 mg de celulosa micro cristalina; un 1.00 mg de bisulfito de sodio; unos 25.00 mg de crospovidona; unos 2.50 mg de dióxido de silicio; unos 25.00 mg de estearato de magnesio; y unos 5.00 mg de talco. En una materialización más, la tableta de la invención consiste

esencialmente de los componentes listados anteriormente.

[0115] Las cápsulas pueden ser fabricados utilizando el siguiente proceso.

Primero, cada ingrediente listado en la Tabla 3 de más abajo fueron preparados individualmente. El compuesto de tetraciclina, 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, base libre, pasó a través de una rejilla de 500 micrones y pesado en la cantidad de la formulación. El bisulfito de sodio fue colocado en un mortero y molido para romper los cristales. Luego, el bisulfito de sodio se pasó a través de una rejilla de 300 micrones y pesado en su cantidad de la formulación. El sílice de anhídrido coloidal (AEROSIL) se pasó a través de una rejilla de 710 micrones y también fue pesado en su cantidad de la formulación, como se muestra en la

Tabla 3.

Tabla 3

Material	Cantidad ^a
Base libre 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina	421 g ^b
Bisulfito de sodio	4.21 g
Sílice anhídrido coloidal	0.425 g
Cápsula blanca HPMC opaca tamaño 0	4000

^a Variaciones menores en las cantidades (10%) pueden ocurrir durante el proceso

del desarrollo de la droga.

^b Cantidades corregidas.



[0116] Después 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, base libre y bisulfito de sodio fueron ambos pasados a través de las respectivas rejillas, la base libre fue colocada en un contener de acero inoxidable y el bisulfito de sodio fue agregado. La mezcla fue combinada por diez minutos antes de agregar el sílice de anhídrido coloidal (AEROSIL). Después de que el sílice fue agregado, la mezcla fue combinada por cinco minutos. Luego las cápsulas HPMC fueron llenadas a mano y los pesos de cada una fueron anotados.

10

Formulación Inyectable

[0117] En otra materialización, la invención también contiene una formulación inyectable que comprende unos 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).

15

[0118] En una materialización más, la formulación inyectable puede comprender entre unos 90-110 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina y uno o más componentes rezagados de una base libre, un Lioprotector, un antioxidante, un compuesto de ajuste de pH, y un portador.

20

[0119] Ejemplos del Lioprotector incluyen, por ejemplo, azúcares como la sacarosa. La formulación (por ejemplo, para un frasco que contenga unos 100 mg del compuesto de tetraciclina) puede comprender entre unos 0.9 a unos 1.1 mg, entre unos 0.95 a unos 1.05 mg, o un 1.0 mg de bisulfito de sodio.

25

[0120] Ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no están limitados a, bisulfito de sodio. La formulación inyectable (por ejemplo, para un frasco que contiene unos 100 mg compuesto de tetraciclina) puede comprender entre unos



0.9 a unos 1.1 mg, entre unos 0.95 a unos 1.05 mg, o un 1.0 mg de bisulfito de sodio.

[0121] La formulación también puede comprender ácidos y bases que fuesen utilizados para ajustar el pH de la composición a 4.2. Ejemplo de tales compuestos incluyen ácido hidroclicórico e hidróxido de sodio.

[0122] En una materialización más, la invención se relaciona con, por lo menos en parte, con la formulación inyetable, que comprende unos 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.

[0123] En otra materialización más, la invención también contiene una formulación inyetable, que consiste de unos 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 para ajustar el pH y un portador acuoso.

[0124] En la Tabla 4 más abajo, se describe la composición de una tanda de formulación inyetable de base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina para un frasco 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	Lioprotector
Bisulfito de sodio	1.75 g	Antioxidante
1 M ácido Hidroclicórico	402.0 g	Ajuste de pH
0.1 M ácido Hidroclicórico	Lo requerido para un pH	Ajuste de pH

	de 4.2	
0.1 M hidróxido de sodio	Lo requerido para un pH de 4.2	Ajuste de pH
Agua	A un total de masa de la tanda de 5.82 Kg	Medio de disolución para filtración estéril

[0125] La formulación inyectable puede ser realizada cambiando primero un recipiente con agua (4.662 litros) y 174.8 g de sacarosa. 372 gramos de 1 M ácido hidroclicrico y 1.75 g de bisulfito de sodio también fueron agregados. 174.8 g de base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina también fueron agregados. Después que se agregó el compuesto de tetraciclina, el pH fue ajustado entre 4.0 a 4.5 utilizando 0.1 M hidróxido de sodio o 0.1 M ácido hidroclicrico, según fuera más apropiado. El peso de la solución dos que fue ajustado a 5.82 kg con agua adicional. La mezcla fue entonces filtrada a través de un filtro 0.22 pm estéril. Luego frascos de vidrio tipo 1 fueron llenados con 3.5 g de solución por frasco.

[0126] Una formulación inyectable utilizando la sal tosilato de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina también puede ser preparada. La Tabla 5 provee una formulación ejemplo.

Tabla 5

Material	Cantidad	Función
Base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina	591.7 g	Ingrediente activo

58

Tosilato ¹	185.5 g	API contra ion
Sacarosa	591.7 g	Lioprotector
Bisulfito de sodio	5.9 g	Antioxidante
1 M ácido hidroclicrico	197.0 g	Ajuste de pH
2 M ácido hidroclicrico	150.0 g	Ajuste de pH
2 M hidróxido de sodio	0 g	Ajuste de pH
Agua	Lo necesario para un total de masa de la tanda de 19.72 Kg	Medio de disolución para filtración estéril

Compactación de Rodillo

5 **[0127]** En otra materialización, la invención contiene una formulación de
tableta oral que consiste de: unos 120-135 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-
metil]-minociclina, sal tosilato; unos 90-110 mg de lactosa; unos 190-220 mg de
celulosa micro cristalina; uno 0.8-1.2 mg de bisulfito de sodio; unos 20-30 mg de
crospovidona; unos 2-3 mg de dióxido de silicio; unos 20-30 mg de estearato de
10 magnesio; y unos 4-6 mg de talco.

[0128] En una materialización más, la invención contiene una formulación
de tableta oral que consiste de tabletas cuyo peso está entre unos 450 mg a unos
550 mg, entre unos 480 mg a unos 520 mg, entre unos por 190 mg a unos 510
mg, entre unos 495 mg a unos 505 mg, o unos 500 mg.

15 **[0129]** En una materialización más, la invención contiene una formulación
de tableta oral que consiste de tabletas con una dureza promedio de entre unos 2
Kp a unos 20 Kp, entre unos 3 Kp a unos 18 Kp, entre unos 4 Kp a unos 16 Kp,
entre unos 5 Kp a unos 15 Kp, entre unos 6 Kp a unos 15 Kp, entre unos 6.3 Kp a

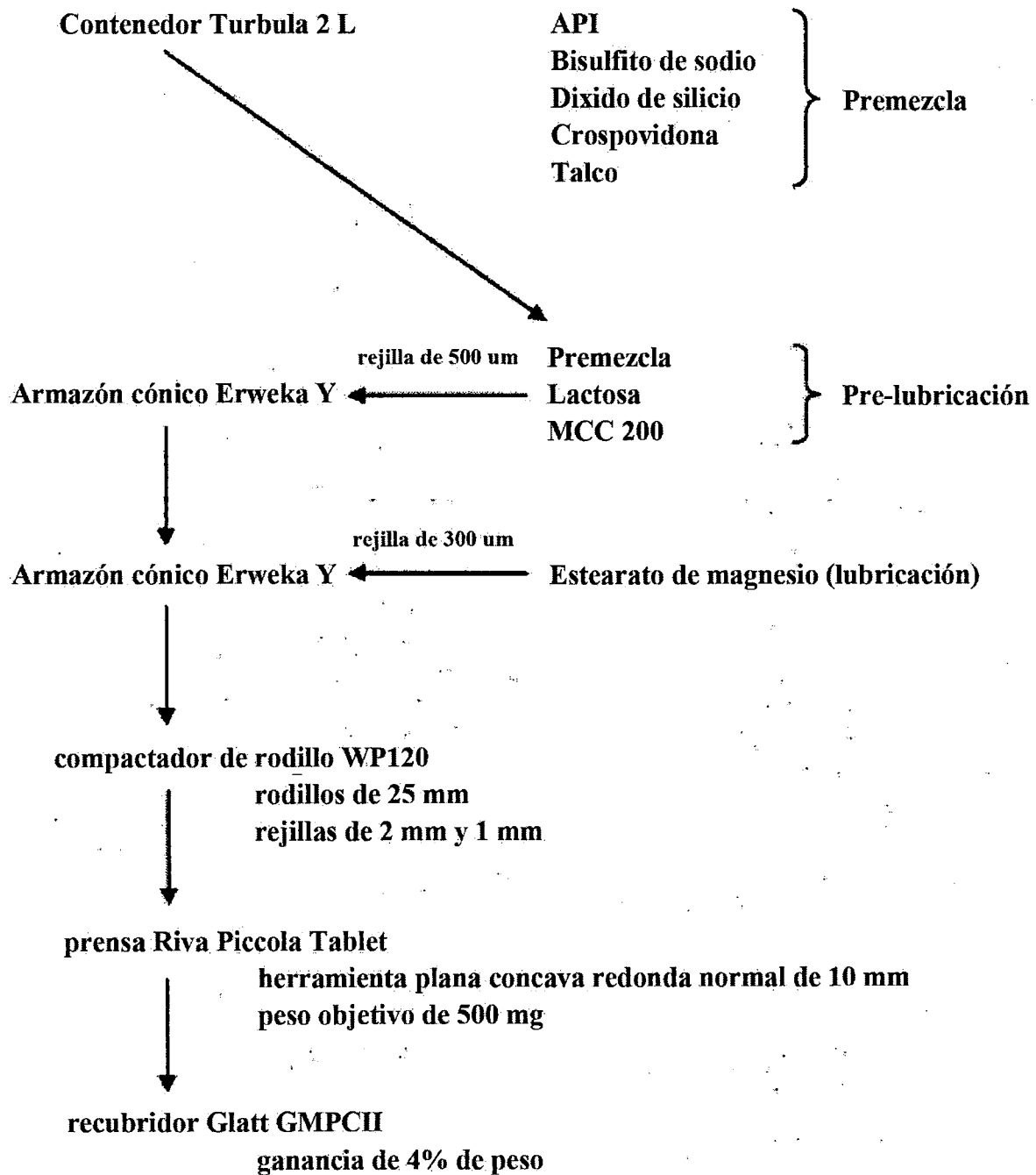
unos 14.5 Kp, entre unos 6.3 Kp a unos 10 Kp, entre unos 6.3 Kp a unos 8 Kp, entre unos 6.3 Kp a unos 7 Kp, o entre unos 6.3 Kp a unos 6.8 Kp. En una matriz es en preferida, la invención también contiene una formulación de tableta con una dureza promedio de unos 6.5 Kp.

- 5 **[0130]** En una materialización más, la invención contiene una formulación de tableta oral que consiste de tabletas preparadas por el proceso de compactación de rodillo.

[0131] El proceso de compactación de rodillo está ilustrado en el Esquema 1 más abajo.

70

Esquema 1



5

[0132] El proceso de compactación de rodillo significativamente mejora la carga de la droga. Debido a las propiedades físicas del 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, o una sal del mismo (API), por ejemplo partículas de tamaño pequeño, características de flujo pobres, tendencia a la adherencia de la

71

tinta de las caras de la tableta, y por ende el gran volumen de relleno y lubricante necesario, un proceso de compresión directa logró el 10% de carga de droga, por ejemplo, 100 mg en una tableta de 1 g. El proceso de compactación de rodillo sobrepasó éstas limitaciones y produjo una mezcla con un tamaño de partícula más grande y mejores características de flujo, e incrementó la carga de la droga en 20%.

[0133] Paso 1: formulación de tableta

[0134] El peso del núcleo de la tableta buscado es de 500 mg. La dosis es 100 mg de base libre equivalente del agente activo, ensayo API es 75.3%. Los datos de la formulación están provistos en la Tabla 2.

[0135] Paso 2: mezcla y granulación

[0136] La mezcla fue fabricada y muestreada antes de la lubricación para determinar la uniformidad. Cinco muestras fueron retiradas de entre la mezcla. Los datos pre lubricación están provistos en la Tabla 6

Tabla 6

Muestra No.	Ensayo
1	20.5%
2	21.4%
3	20.4%
4	20.4%
5	21.0%
Promedio	20.7%
RSD	2.1%
Objetivo	21.05

[0137] Se logró una mezcla uniforme. La mezcla fue entonces ubicada utilizando 5% de estearato de magnesio y granulada utilizando un compactador de rodillo Alexanderwerk WP120 Roller, con la siguiente configuración:

Velocidad de tornillo alimentador:	35 RPM	Rodillos:	Partes de 25 mm
Velocidad de rodillo:	10 RPM	Pre rejilla:	2 mm
Pre granulador:	65.9 RPM	Rejilla fina:	1 mm
Granulador fino:	85 RPM		
Presión	30 Bar		
Control del espacio	Encendido		
Configuración del espacio	1 mm		
Vacío	Encendido		

5

[0138] Los gránulos fueron muestreados para determinar la uniformidad después de la lubricación y el proceso de granulación. Cinco muestras fueron retiradas de entre la mezcla. La Tabla 7 provee datos de la muestra post lubricación y granulación. Se obtuvieron gránulos uniformes.

10

73

Tabla 7

Muestra No.	Ensayo
1	20.5%
2	20.3%
3	20.1%
4	20.5%
5	20.5%
Promedio	20.4%
RSD	0.9%
Objetivo	20.0

- 5 **[0139]** El tamaño de las partículas fue evaluado pre y post granulación. Las Figuras 1 y dos muy con muestran el porcentaje retenido en el tamaño de malla. El proceso de granulación significativamente redujo el contenido fino. Este cambio en las partículas mejoró las características de flujo y disminuyó la tendencia de pegarse del API y por lo tanto se permitió que la carga la droga se incrementara.
- 10 **[0140]** Paso 3: compresión
- [0141]** Los gránulos fueron utilizados para comprimir tabletas utilizando una prensa de tabletas Riva Piccola. Los gránulos fluyeron bien desde el saltador. La herramienta cóncava normal redonda con un diámetro de 10 mm fue utilizada. El peso de 500 mg en las tabletas fue logrado. Las tabletas sólo comprendidas para
- 15 obtener la tableta más dura sin estresar el equipo. Un rango de tabletas más suaves fue comprimido después. Se realizó desintegración de las tabletas obtenidas. Tanto el peso como la dureza de las tabletas mostraron valores de

54

baja variabilidad. Los gránulos fluyeron bien durante la compresión. La Tabla 8 provee las propiedades de las tabletas.

Tabla 8

5

Dureza Promedio (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 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

[0142] El resto de los granulos fueron comprimidos a una dureza de aproximadamente 6.5 Kp (dureza actual 6.66 Kp SD 0.52). El peso de la tableta promedio fue 494.0 mg con una RSD de 0.51%.

10 [0143] Paso 4: recubrimiento

[0144] La tanda de tabletas fue dividida en dos sub lotes. Un lote fue recubierto con Eudragit E100 utilizando una solución basada en etanol. Una ganancia de peso del 4% fue logrado en 2 horas.

[0145] El segundo lote de tabletas fue recubierto utilizando un sistema de barrera de humedad Opadry  AMB. La ganancia de peso requerida del 4% fue logrado en menos de una hora. Las tabletas producidas tuvieron muy poca o ninguna erosión visible en los bordes.

[0146] Debe entenderse que cualesquiera que sean los valores y rangos que se proveen en este documento, por ejemplo, en cantidades, dosis, etc., todos

20

los valores y rangos contenidos por estos valores y rangos, es la intención que estén contenidos dentro del alcance de la presente invención. Más aún, todos los valores en estos valores y rangos también pueden ser los límites superior e inferior de un rango.

- 5 **[0147]** Aquellas personas con habilidad en el arte reconocerán, o podrán determinar utilizando no más que la experimentación rutinaria, numerosos equivalentes a los procedimientos específicos, materializaciones, reivindicaciones, y ejemplos descritos en este documento. Tales equivalentes se considera que están dentro del alcance de este invención y cubiertos por las reivindicaciones
- 10 anexas a este documento. Los contenidos de todas las referencias, patentes emitidas, y aplicaciones de patentes publicadas citadas a través de esta aplicación se incorporarán este documento por referencia.

76

REIVINDICACIONES

5 1. Una formulación oral de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina o una sal del mismo.

2. La formulación oral de la reivindicación 1, en donde la formulación es en forma de tableta.

10

3. La formulación oral de la reivindicación 2, en donde la formulación comprende un 5-40% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina sal tosilato, un 50-90% de peso porcentual de un diluyente, un 0.01-0.5% de peso porcentual de un estabilizante, un 0.2-2.0% de peso porcentual de un deslizante,
15 un 1-11% de peso porcentual de un lubricante, un 0.5-10% de peso porcentual de un desintegrante, y opcionalmente 0.5-1.5% de un anti adherente.

4. La formulación oral de la reivindicación 3, en donde el diluyente comprende lactosa, celulosa micro cristalina, una combinación de los mismos.

20

5. La formulación oral de la reivindicación 3, que además comprende un agente de taponamiento, un anti adherente, componente de recubrimiento, o una combinación de los mismos.

25 6. La formulación oral de la reivindicación 2, en donde la formulación comprende:
un 10-30% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina o una sal del mismo;



un 50-90% de peso porcentual de un diluyente;
un 0.01-0.5% de peso porcentual de un estabilizante;
un 0.2-2.0% de peso porcentual de un deslizante;
un 3-10% de peso porcentual de un lubricante
5 un 3-10% de peso porcentual de un desintegrante, y
un 0.01-0.5% de peso porcentual de un anti adherente.

7. La formulación oral de la reivindicación 6, que comprende:

un 26-28% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-
10 minociclina sal tosilato;
un 30-50% de peso porcentual de celulosa micro cristalina;
un 0.05-0.35% de peso porcentual de bisulfito de sodio;
un 0.5-1.5% de peso porcentual de dióxido de silicio;
un 4.5-6.0% de peso porcentual de estearil fumarato de sodio o estearato
15 de magnesio;
un 4-6% de peso porcentual de crospovidona; y
un 0.5-1.5% de peso porcentual de talco.

8. La formulación oral de la reivindicación 7, que consiste de:

20 un 26-28% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-
minociclina, sal tosilato
un 15-25% de peso porcentual de lactosa;
un 35-45% de peso porcentual de celulosa micro cristalina;
un 0.15-0.25% de peso porcentual de bisulfito de sodio;
25 un 0.8-1.2% de peso porcentual de dióxido de silicio;
un 4.8-5.2% de peso porcentual de estearil fumarato de sodio o estearato
de magnesio;

un 4.8-5.2% de crospovidona;

un 0.15-0.25% de peso porcentual de talco y

un 3-5% de OPADRY® AMB Red.

5 9. La formulación oral de la reivindicación 1, en donde la formulación comprende unos 90-250 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina o una sal del mismo

10 10. La formulación oral de la reivindicación 9, en donde la formulación es en la forma de una tableta, y en donde la tableta consiste esencialmente de:

unos 125-140 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato;

unos 90-110 mg de lactosa;

unos 200-220 mg de celulosa micro cristalina;

15 unos 0.75-1.5 mg de bisulfito de sodio;

unos 20-30 mg de crospovidona;

unos 2-3 mg de dióxido de silicio;

unos 20-30 mg de estearato de magnesio;

unos 4.5-5.5 mg de talco y

20 unos 20-40 mg de OPADRY® AMB Red.

11. La formulación oral de la reivindicación 1, que comprende 90-180 mg de base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina y un portador farmacéuticamente aceptable.

25

39

12. La formulación oral de la reivindicación 2, en donde la formulación oral es comprimida utilizando compresión directa, compactación de rodillo, una combinación de los mismos.

5 13. La formulación oral de la reivindicación 12, en donde el 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, o una sal del mismo está presente en una cantidad de más de 10% por peso basado en el total del peso de la formulación.

10 14. Una forma de dosis sólida comprimida que comprende 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina o una sal del mismo y por lo menos un diluyente farmacéuticamente aceptable, en donde el 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina o una sal del mismo está presente en una cantidad que es un 20% por peso basado en el peso total de la forma de dosis sólida comprimida

15 15. Una formulación eyectable que comprende unos 90-110 mg de base libre de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina y un portador farmacéuticamente aceptable.

20 16. La formulación inyectable de la reivindicación 15, y no de la formulación además comprende uno o más componentes seleccionados de un lioprotector, un antioxidante, y un compuesto de ajuste de pH.

25 17. La formulación inyectable de la reivindicación 16, en donde la formulación consiste esencialmente de unos 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.

18. El uso de la formulación de la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para tratar una infección en un sujeto.

19. Un método para preparar una formulación farmacéutica que comprende

- 5 granular la formulación oral de acuerdo a la reivindicación 1 para formar gránulos, seguida por darle forma a los gránulos en una forma de dosis oral, en donde la formulación oral además comprende un 50-90% de peso porcentual de un diluyente, un 0.01-0.5% de peso porcentual de un estabilizante, un 0.2-2.0% de peso porcentual de un deslizante, un 1-11% de peso porcentual de un lubricante,
- 10 y un 0.5-10% de peso porcentual de un desintegrante.

20. El método de la reivindicación 19, en donde la granulación comprende compactación de rodillo, y en donde los gránulos comprenden mayor que el 10% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina.

15

(54) Título: FORMULACIONES ORALES E INYECTABLES DE COMPUESTOS DE TETRACICLINA

5

(57) Resumen: Formulaciones orales e inyectables de un compuesto de tetraciclina son descritos. En una materialización, la invención está relacionada con una formulación oral de un compuesto de 9-aminometil tetraciclina, o una sal del mismo, en forma de tableta o capsula. Las formulaciones pueden ser

10 utilizadas, por ejemplo, para tratar infecciones.

82

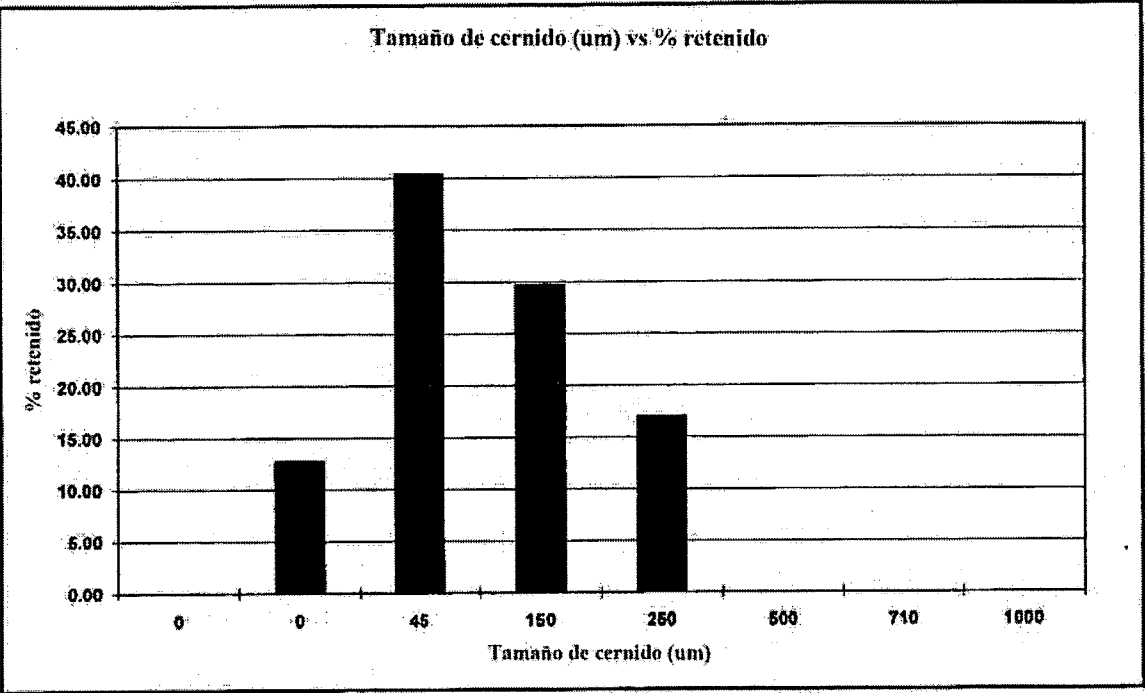


Figura 1

83

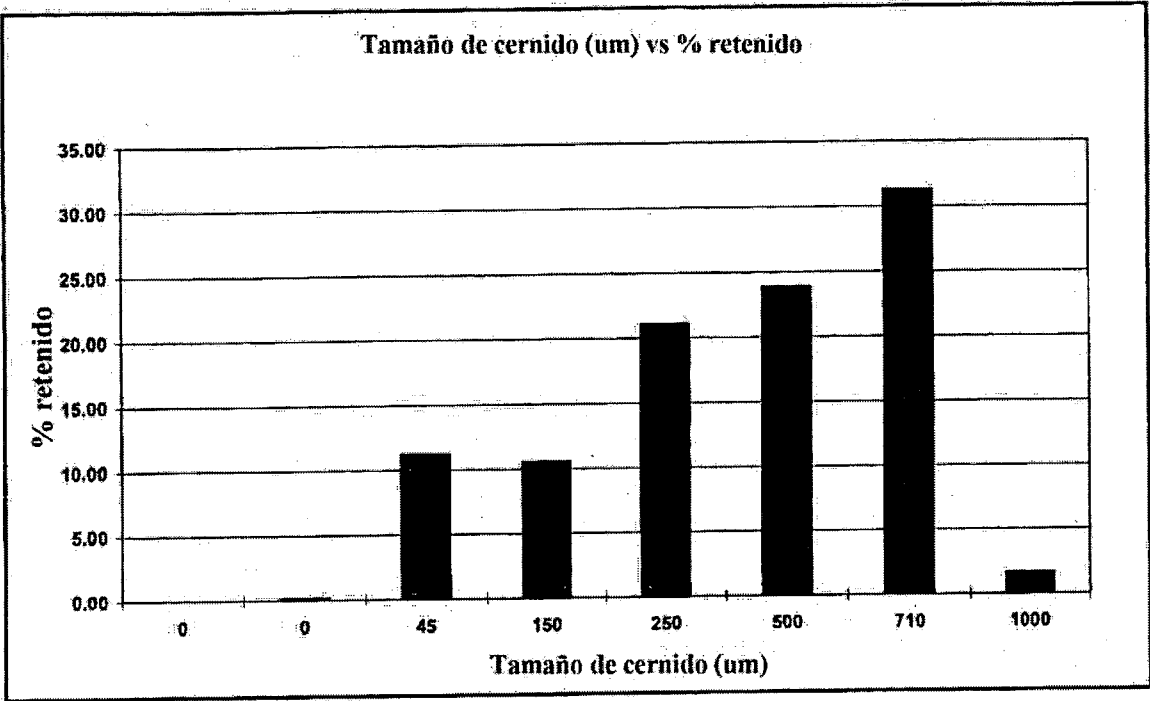


Figura 2

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 16534-563001WO	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US 09/01973	International filing date (day/month/year) 30 March 2009 (30.03.2009)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28 March 2008 (28.03.2008)
Applicant PARATEK PHARMACEUTICALS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (see Box No. II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III).

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 2
☒ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 09/01973

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/65, A61K 9/16 (2009.01) USPC - 514/153, 514/152, 424/456 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/153, 514/152, 424/456 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/153, 514/152, 424/456, 424/468; 424/469; 424/489; 424/490; 424/494; 424/497 (text search) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST(PGPB,USPT,EPAB,JPAB), Google Scholar, SureChem, DialogWEB tetracycline, minocycline, oral formulation, tablet, capsule, tosylate, p-toluenesulfonate, lactose, cellulose, sodium bisulfite, magnesium stearate, crospovidone																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X — Y</td> <td>US 2008/0070873 A1 (ALEKSHUN et al.) 20 March 2008 (20.03.2008) para [0008], [0046], [0096], [0097], [0099]-[0101], [0113], [0114]</td> <td>1, 2 — 3-20</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 4,837,030 A (VALOROSE, JR. et al.) 06 June 1989 (06.06.1989) col 1, ln 7-19; col 3, ln 10-19; col 4, ln 57-61; col 5, ln 65 to col 6, ln 21</td> <td>3-11, 13-20</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2006/0093677 A1 (CHICKERING III et al.) 04 May 2006 (04.05.2006) para [0010]-[0011], [0019], [0105], [0116]</td> <td>7, 8, 10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2004/0115261 A1 (ASHLEY) 17 June 2004 (17.06.2004) para [0050], [0060]</td> <td>12, 13</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X — Y	US 2008/0070873 A1 (ALEKSHUN et al.) 20 March 2008 (20.03.2008) para [0008], [0046], [0096], [0097], [0099]-[0101], [0113], [0114]	1, 2 — 3-20	Y	US 4,837,030 A (VALOROSE, JR. et al.) 06 June 1989 (06.06.1989) col 1, ln 7-19; col 3, ln 10-19; col 4, ln 57-61; col 5, ln 65 to col 6, ln 21	3-11, 13-20	Y	US 2006/0093677 A1 (CHICKERING III et al.) 04 May 2006 (04.05.2006) para [0010]-[0011], [0019], [0105], [0116]	7, 8, 10	Y	US 2004/0115261 A1 (ASHLEY) 17 June 2004 (17.06.2004) para [0050], [0060]	12, 13
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X — Y	US 2008/0070873 A1 (ALEKSHUN et al.) 20 March 2008 (20.03.2008) para [0008], [0046], [0096], [0097], [0099]-[0101], [0113], [0114]	1, 2 — 3-20															
Y	US 4,837,030 A (VALOROSE, JR. et al.) 06 June 1989 (06.06.1989) col 1, ln 7-19; col 3, ln 10-19; col 4, ln 57-61; col 5, ln 65 to col 6, ln 21	3-11, 13-20															
Y	US 2006/0093677 A1 (CHICKERING III et al.) 04 May 2006 (04.05.2006) para [0010]-[0011], [0019], [0105], [0116]	7, 8, 10															
Y	US 2004/0115261 A1 (ASHLEY) 17 June 2004 (17.06.2004) para [0050], [0060]	12, 13															
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐																	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search 25 June 2009 (25.06.2009)		Date of mailing of the international search report 07 JUL 2009															
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774															

86

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ELRIFI, Ivor R.
Mintz Levin Cohn Ferris Glovsky and Popeo PC
One Financial Center
Boston, Massachusetts 0211 1
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 29 March 2010 (29.03.2010)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 16534-563001WO	
International application No. PCT/US2009/001973	International filing date (day/month/year) 30 March 2009 (30.03.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☒ the agent ☐ the common representative

Name and Address ELRIFI, Ivor R. Glovsky and Popeo PC One Financial Center Boston, Massachusetts 0211 1 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No. 617-542-6000	
	Facsimile No. 617-542-2241	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address ELRIFI, Ivor R. Mintz Levin Cohn Ferris Glovsky and Popeo PC One Financial Center Boston, Massachusetts 0211 1 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No. 617-542-6000	
	Facsimile No. 617-542-6000	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Soleiman Ali
Facsimile No. +41 22 338 71 30	e-mail pt09.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 09

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ELRIFI, Ivor R.
Mintz Levin Cohn Ferris Glovsky and Popeo PC
One Financial Center
Boston, Massachusetts 0211 1
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)

29 March 2010 (29.03.2010)

Applicant's or agent's file reference

16534-563001WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2009/001973

International filing date (day/month/year)

30 March 2009 (30.03.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

JOHNSTON, Sean
4360 Wismer Road
Doylestown, Penns Ivania 18901
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

JOHNSTON, Sean
4360 Wismer Road
Doylestown, Pennsylvania 18901
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Soleiman Ali

e-mail pt09.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 09

Facsimile No. +41 22 338 71 30

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 60/040,398 28/03/2008 US		(51) Int Cl: A61K 031/065 (71) Solicitante(s) PARATEK PHARMACEUTICALS, INC. (72) Inventor(es) SEAN JOHNSTON (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 28/10/2010 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 30/03/2009 No. de solicitud PCT/US2009/001973		(87) Publicación internacional Fecha: 01/10/2009 N° publicación: WO 2009/120389 A8	
(54) Titulo: FORMULACIONES ORALES E INYECTABLES DE COMPUESTOS DE TETRACICLINA			

Reivindicación(es):

- Una formulación oral de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina o una sal del mismo.
- La formulación oral de la reivindicación 1, en donde la formulación es en forma de tableta.
- La formulación oral de la reivindicación 2, en donde la formulación comprende un 5-40% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina sal tosilato, un 50-90% de peso porcentual de un diluyente, un 0.01-0.5% de peso porcentual de un estabilizante, un 0.2-2.0% de peso porcentual de un deslizante, un 1-11% de peso porcentual de un lubricante, un 0.5-10% de peso porcentual de un desintegrante, y opcionalmente 0.5-1.5% de un anti adherente.
- La formulación oral de la reivindicación 3, en donde el diluyente comprende lactosa, celulosa micro cristalina, una combinación de los mismos.
- La formulación oral de la reivindicación 3, que además comprende un agente de taponamiento, un anti adherente, componente de recubrimiento, o una combinación de los mismos.
- La formulación oral de la reivindicación 2, en donde la formulación comprende:
 - un 10-30% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina o una sal del mismo;
 - un 50-90% de peso porcentual de un diluyente;
 - un 0.01-0.5% de peso porcentual de un estabilizante;
 - un 0.2-2.0% de peso porcentual de un deslizante;
 - un 3-10% de peso porcentual de un lubricante
 - un 3-10% de peso porcentual de un desintegrante, y
 - un 0.01-0.5% de peso porcentual de un anti adherente.
- La formulación oral de la reivindicación 6, que comprende:
 - un 26-28% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina sal tosilato;
 - un 30-50% de peso porcentual de celulosa micro cristalina;
 - un 0.05-0.35% de peso porcentual de bisulfito de sodio;

- un 0.5-1.5% de peso porcentual de dióxido de silicio;
 - un 4.5-6.0% de peso porcentual de estearil fumarato de sodio o estearato de magnesio;
 - un 4-6% de peso porcentual de crospovidona; y
 - un 0.5-1.5% de peso porcentual de talco.
- La formulación oral de la reivindicación 7, que consiste de:
 - un 26-28% de peso porcentual de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina, sal tosilato
 - un 15-25% de peso porcentual de lactosa;
 - un 35-45% de peso porcentual de celulosa micro cristalina;
 - un 0.15-0.25% de peso porcentual de bisulfito de sodio;
 - un 0.8-1.2% de peso porcentual de dióxido de silicio;
 - un 4.8-5.2% de peso porcentual de estearil fumarato de sodio o estearato de magnesio;
 - un 4.8-5.2% de crospovidona;
 - un 0.15-0.25% de peso porcentual de talco y
 - un 3-5% de OPADRY® AMB Red.
 - La formulación oral de la reivindicación 1, en donde la formulación comprende unos 90-250 mg de 9-[(2,2-dimetil-propil amino)-metil]-minociclina o una sal del mismo

Tamaño de cernido (um) vs % retenido

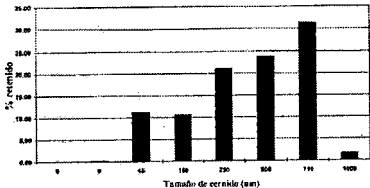


Figura 2

Tamaño de cernido (um) vs % retenido

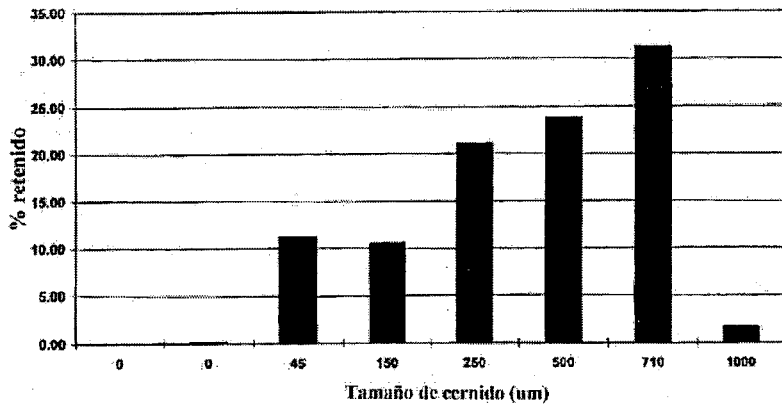


Figura 2

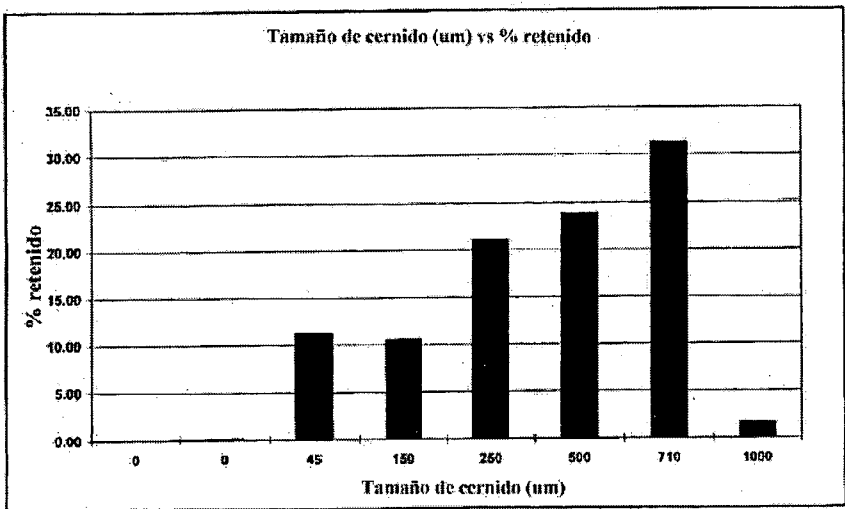


Figura 2

90

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 80,721
FECHA : SEPTIEMBRE 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-132833- -00000-0000

Fecha: 2010-10-26 16:15:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132664700	27/06/2010	57,040,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	295,000.00
		TOTAL :	\$ 295,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CCLO: 17905 - 844-001-2.

91

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 87,943
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-132833-00000-0000

Fecha: 2010-10-26 16:15:28

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 92

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146325060	19/10/2010	84,872,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	45 CAUCIONES
			234,000.00
TOTAL :			\$ 234,000.00

SON: DOSCIENTOS TREINTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

1

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 17905-841-001-2.

92

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-132833- -00000-0000

Fecha: 2010-10-26 16:15:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 87,955
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146325060	19/10/2010	84,872,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I *** TASA ANUAL A#OS 4 a 8 PARA MANTEN	292,000.00

TOTAL : \$ 292,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 17905-84-001-2.



No. 10-132833- -00000-0000

Fecha: 2010-10-26 16:15:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒
☒
☒
☐

Indicación que se solicita una PCT

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño Industrial

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
PARATEK PHARMACEUTICALS, INC

REFERENCIA	Radicación No.	10 132833
	Solicitud internacional	PCT/US2009/001973
	Fecha inicio fase nacional	28/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1 438 2

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

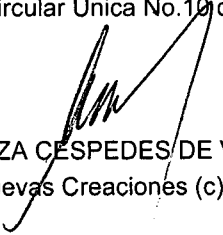
Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 132833



Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No. 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11

05 NOV. 2010