



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **122762**

(13) **C2**

(51) МПК

**A61K 31/65** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2015 05310</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Шон Джонстон (US/US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>30.03.2009</b>	<b>(73)</b> Володілець (володільці):	<b>ПАРАТЕК ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК.,</b> 75 Kneeland Street, Boston, Massachusetts 02111, USA (US)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	<b>07.01.2021</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Дубинський Михайло Ілліч, реєстр. №70</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/040,398</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2008/0070873 A1, 20.03.2008 WO 2004/091513 A2, 28.10.2004 WO 2006/099258 A1, 21.09.2006 CN 1390550 A, 15.01.2003
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>28.03.2008</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>25.11.2015, Бюл.№ 22</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про державну реєстрацію:	<b>06.01.2021, Бюл.№ 1</b>		
<b>(62)</b> Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21):	<b>а201012435, 30.03.2009</b>		

**(54) ПЕРОРАЛЬНА КОМПОЗИЦІЯ 9-[(2,2-ДИМЕТИЛПРОПІЛАМІНО)-МЕТИЛ]-МІНОЦИКЛІНУ АБО ЙОГО СОЛІ, ТВЕРДА ПРЕСОВАНА ДОЗОВАНА ФОРМА, КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ, ЗАСТОСУВАННЯ ТА СПОСІБ ПРИГОТУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ**

**(57) Реферат:**

Винахід стосується композиції для ін'єкцій, яка містить приблизно 90-110 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну та один або більше компонентів, вибраних з ліопротектора, де ліопротектор являє собою цукор, антиоксиданту, сполуки для регулювання рН, вибраної з соляної кислоти або гідроксиду натрію, та фармацевтично прийняттого носія, причому рН композиції знаходиться в межах від приблизно 4,0 до приблизно 4,5.

**UA 122762 C2**



Дана заявка заявляє перевагу пріоритету за статтею 35 U.S.C. 119(e) тимчасової заявки на видачу патенту США № 61/040,398, поданої 28 березня 2008 р., зміст якої включено шляхом посилання.

Розвиток тетрациклінових антибіотиків було прямим результатом систематичного скринінгу зразків ґрунту, зібраних у різних частинах світу, на наявність мікроорганізмів, здатних продукувати бактерицидні і/або бактеріостатичні композиції. Перша з цих нових сполук була задіяна в 1948 р. під назвою хлортетрациклін. Через два роки став доступним окситетрациклін. Пояснення хімічної структури цих сполук підтвердило їх спорідненість та дало аналітичний базис для одержання третього члена цієї групи в 1952 р. - тетрацикліну. Нове сімейство тетрациклінових сполук без метальної групи, приєднаної за допомогою кільця, було одержано в 1957 р. та стало доступним для широкого загалу в 1967 р, а міноциклін стали використовувати в 1972 р.

У даний час зусилля дослідників були сфокусовані на розвиток нових композицій тетрациклінових антибіотиків, які є ефективними при різних терапевтичних умовах та способах введення. Були також досліджені нові тетрациклінові аналоги, які можуть стати рівними або більш ефективними, ніж первісно введені тетрациклінові сполуки. Приклади включають Патенти США № 2980584, 2990331, 3062717, 3165531, 3454697, 3557280, 3674859, 3957980, 4018889, 4024272 та 4126680. Ці патенти представляють ряд фармацевтично активних композицій на основі тетрацикліну та аналогів тетрацикліну.

Історично відразу після їх первісного розвитку та введення в обіг було виявлено, що тетрацикліни є фармакологічно високоефективними проти рикетсій, ряду грамположитивних та грамнегативних бактерій та агентів, відповідальних за лімфогранульому венеричну, інклюзивний кон'юнктивіт та пситакоз. Отже, тетрацикліни стали відомі як антибіотики "широкого спектра". З наступним встановленням їх *in vitro* антимікробної активності, ефективності в експериментальних інфекціях та фармакологічних властивостей тетрацикліни як клас стали швидко широко використовуватись для терапевтичних цілей. Однак, таке широке застосування тетрациклінів для лікування тяжких та нетяжких хвороб та захворювань призвело до виникнення стійкості до цих антибіотиків навіть серед високочутливих видів бактерій, як симбіонтних, так і патогенних (наприклад, *pneumococci* та *Salmonella*). Збільшення кількості організмів, стійких до тетрацикліну, є результатом зниження використання композицій, які містять тетрацикліни та аналоги тетрацикліну, як вибрані антибіотики.

В одному варіанті втілення винахід стосується, принаймні частково, пероральної композиції 9-амінометилтетрациклінової сполуки, наприклад 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, або його солі. Композиція може бути у формі таблетки або капсули. В іншому варіанті втілення винахід також стосується пероральної композиції, яка містить від приблизно 15 % до приблизно 30 %, від приблизно 16 % до приблизно 28 %, від приблизно 18 % до приблизно 25 %, від приблизно 19 % до приблизно 22 %, від приблизно 19,5 % до приблизно 21,5 %, або приблизно 20 % активного інгредієнта, наприклад 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, або його солі (наприклад тозилатної солі). В ще одному варіанті втілення винахід також стосується пероральної композиції, яка включає таблетку із серцевиною, яка важить від приблизно 450 мг до приблизно 180 мг, від приблизно 480 мг до приблизно 520 мг, від приблизно 490 мг до приблизно 510 мг, від приблизно 495 мг до приблизно 505 мг, або приблизно 500 мг.

В ще одному варіанті втілення винахід також стосується пероральної композиції, яка містить від приблизно 70 мг до приблизно 200 мг, від приблизно 90 мг до приблизно 180 мг, від приблизно 80 мг до приблизно 180 мг, від приблизно 90 мг до приблизно 160 мг, від приблизно 100 мг до приблизно 140 мг, від приблизно 120 мг до приблизно 135 мг, або приблизно 132,8 еквівалента активного інгредієнта, наприклад 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі.

В ще одному варіанті втілення винахід також стосується композиції таблетки із середньою твердістю від приблизно 2 Кр до приблизно 20 Кр, від приблизно 3 Кр до приблизно 18 Кр, від приблизно 4 Кр до приблизно 16 Кр, від приблизно 5 Кр до приблизно 15 Кр, від приблизно 6 Кр до приблизно 15 Кр, від приблизно 6,3 Кр до приблизно 14,5 Кр, від приблизно 6,3 Кр до приблизно 10 Кр, від приблизно 6,3 Кр до приблизно 8 Кр, від приблизно 6,3 Кр до приблизно 7 Кр, від приблизно 6,3 Кр до приблизно 6,8 Кр. В іншому варіанті втілення винахід також стосується композиції таблетки із середньою твердістю приблизно 6,5 Кр.

В ще іншому варіанті втілення винахід також стосується композиції таблетки з часом дезінтеграції від приблизно 5 хв. до приблизно 30 хв., від приблизно 7 хв. до приблизно 28 хв., від приблизно 8 хв. до приблизно 25 хв., від приблизно 9 хв. до приблизно 23 хв., від приблизно 10 хв. до приблизно 22 хв. або від приблизно 11 хв. до приблизно 21 хв. В іншому варіанті

втілення винахід також стосується композиції таблетки з часом дезінтеграції, який перевищує 30 хв.

В наступному варіанті втілення винахід також стосується таблетки, яка містить приблизно 5-40 % мас. 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, або його солі (наприклад тозилатної солі); приблизно 50-90 % мас. розріджувача; приблизно 0,01-0,5 % мас. стабілізатора; приблизно 0,2-2,0 % мас. агента, що сприяє ковзанню; приблизно 3-10 % мас. дезінтегранта; приблизно 3-10 % мас. змашувача; необов'язково приблизно 0,5-3,0 % мас. буферного агента; необов'язково приблизно 0,1-2,0 % мас. агента проти злипання; та необов'язково приблизно 1-6 % мас. компонента покриття, такого як покривний барвник. З подякою буде сприйнято розуміння того, що стосовно ексципієнтів та інших добавок під вживанням терміну в однині (наприклад "розріджувач", або "агент проти злипання") слід також розуміти випадки, коли використовують для такої ж функції множину різних сполук. Таким чином, наприклад, композиція з розріджувачем у кількості 50-90 % включає випадки, коли як розчинник використовують одну сполуку і вона присутня у такій кількості, а також і випадки, коли як розчинник використовують дві, три або більше різних сполук і вони разом складають таку ж кількість.

В ще одному варіанті втілення винахід включає таблетки, які містять: приблизно 13-30 % мас. 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 10-60 % мас. лактози; приблизно 10-50 % мас. мікрокристалічної целюлози; приблизно 0,05-0,25 % мас. бісульфіту натрію; приблизно 0,4-1,6 % мас. діоксиду кремнію; приблизно 4,4-6,5 % мас. стеарату магнію або стеарилфумарату натрію; приблизно 4-6 % мас. кросповідону; необов'язково приблизно 1,0-2,0 % мас. лимонної кислоти; необов'язково приблизно 0,7-1,2 % мас. тальку; необов'язково приблизно 3-5 % мас. Eudragit E100 та приблизно 1-10 % мас. OPADRY® AMB Red. З подякою буде сприйнято розуміння того, що, коли 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноциклін присутній як сіль, діапазон вмісту в % мас. буде також включати масу вільної кислоти та сольовий протиіон (якщо про таку масу у відсотках не повідомляється окремо, як, наприклад, у Таблиці 1).

В ще одному варіанті втілення винахід включає таблетки, які містять: приблизно 13-30 % мас. 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 15-25 % мас. лактози; приблизно 35-45 % мас. мікрокристалічної целюлози; приблизно 0,17-0,22 % мас. бісульфіту натрію; приблизно 0,9-1,16 % мас. діоксиду кремнію; приблизно 4,5-5,5 % мас. стеарату магнію або стеарилфумарату натрію; приблизно 4,5-5,5 % мас. кросповідону; лимонної кислоти немає; тальку немає; Eudragit E100 немає та приблизно 3-4,5 % мас. OPADRY® AMB Red. В додатковому варіанті втілення таблетка згідно із винаходом складається в основному з перерахованих вище компонентів.

В ще одному варіанті втілення винахід включає таблетки, які містять: приблизно 15-30 % мас. 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 15-25 % мас. лактози; приблизно 35-45 % мас. мікрокристалічної целюлози; приблизно 0,17-0,22 % мас. бісульфіту натрію; приблизно 0,4-0,6 % мас. діоксиду кремнію; приблизно 4,5-5,5 % мас. стеарату магнію; приблизно 4,5-5,5 % мас. кросповідону; та приблизно 0,9-1,1 % мас. тальку. В додатковому варіанті втілення таблетка згідно із винаходом складається в основному з перерахованих вище компонентів.

В ще одному варіанті втілення винахід включає таблетки, які містять: приблизно 26,56 % мас. 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 20,00 % мас. лактози; приблизно 41,74 % мас. мікрокристалічної целюлози; приблизно 0,20 % мас. бісульфіту натрію; приблизно 0,50 % мас. діоксиду кремнію; приблизно 5,00 % мас. стеарату магнію; приблизно 5,00 % мас. кросповідону; та приблизно 1,00 % мас. тальку. В додатковому варіанті втілення таблетка згідно із винаходом складається в основному з перерахованих вище компонентів.

В ще одному варіанті втілення винахід включає таблетки, які містять: приблизно 13-14 % мас. 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 45-55 % мас. лактози; приблизно 15-25 % мас. мікрокристалічної целюлози; приблизно 0,07-0,12 % мас. бісульфіту натрію; приблизно 0,4-0,55 % мас. діоксиду кремнію; приблизно 5,5-6,0 % мас. стеарату магнію або стеарилфумарату натрію; приблизно 4,5-5 % мас. кросповідону; приблизно 1,25-1,75 % мас. лимонної кислоти; приблизно 0,7-1,2 % мас. тальку; та приблизно 3-5 % мас. Eudragit E100. В додатковому варіанті втілення таблетка згідно із винаходом складається в основному з перерахованих вище компонентів.

В ще одному варіанті втілення винахід включає таблетки, які містять: приблизно 195-205 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 155-165 мг лактози; приблизно 295-310 мг мікрокристалічної целюлози; приблизно 1,0-2,0 мг бісульфіту натрію;

приблизно 30-50 мг кросповідону; приблизно 6-8 мг діоксиду кремнію; приблизно 30-50 мг стеарату магнію або стеарилфумарату натрію; необов'язково приблизно 12,5-17,5 мг лимонної кислоти; необов'язково приблизно 7,5-12,5 мг тальку; необов'язково приблизно 30-50 мг Eudragit E100 та приблизно 20-40 мг OPADRY® AMB Red.

5 Винахід також стосується принаймні частково таблетки, яка містить: приблизно 202 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 161 мг лактози; приблизно 303 мг мікрокристалічної целюлози; приблизно 1,5 мг бісульфіту натрію; приблизно 37,5 мг кросповідону; приблизно 7,5 мг діоксиду кремнію; приблизно 37,5 мг стеарилфумарату натрію; та приблизно 30 мг OPADRY® AMB Red.

10 В ще одному варіанті втілення винахід включає таблетки, які містять: приблизно 120-135 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 90-110 мг лактози; приблизно 190-220 мг мікрокристалічної целюлози; приблизно 0,8-1,2 мг бісульфіту натрію; приблизно 20-30 мг кросповідону; приблизно 2-3 мг діоксиду кремнію; приблизно 20-30 мг стеарату магнію; та приблизно 4-6 мг тальку.

15 Винахід також стосується принаймні частково таблетки, яка містить: приблизно 132,80 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 100,00 мг лактози; приблизно 208,70 мг мікрокристалічної целюлози; приблизно 1,00 мг бісульфіту натрію; приблизно 25,00 мг кросповідону; приблизно 2,50 мг діоксиду кремнію; приблизно 25 мг стеарату магнію; та приблизно 5,00 мг тальку.

20 В ще одному варіанті втілення винахід включає таблетки, які містять: приблизно 135-140 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 500-525 мг лактози; приблизно 200-210 мг мікрокристалічної целюлози; приблизно 0,5-1,5 мг бісульфіту натрію; приблизно 40-60 мг кросповідону; приблизно 4-5 мг діоксиду кремнію; приблизно 50-70 мг стеарату магнію; приблизно 12,5-17,5 мг лимонної кислоти, приблизно 7,5-12,5 мг тальку; та приблизно 30-50 мг Eudragit E100.

25 Винахід також стосується принаймні частково таблетки, яка містить: приблизно 135,8 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 515 мг лактози; приблизно 205,5 мг мікрокристалічної целюлози; приблизно 1,0 мг бісульфіту натрію; приблизно 50 мг кросповідону; приблизно 5,0 мг діоксиду кремнію; приблизно 60 мг стеарату магнію; приблизно 15 мг лимонної кислоти, приблизно 10 мг тальку; та приблизно 40 мг Eudragit E100.

В іншому варіанті втілення винахід також стосується пероральної композиції, яка містить 90-120 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну у формі вільної основи та фармацевтично прийнятний носій.

35 В ще одному варіанті втілення винахід представляє пероральну композицію у формі капсули, яка містить приблизно 95-115 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну у формі вільної основи, 0,95-1,15 мг бісульфіту натрію, приблизно 0,09-0,115 мг колоїдного безводного кремнезему та капсулу.

В іншому варіанті втілення винахід принаймні частково також стосується композиції для ін'єкцій, яка містить приблизно 90-110 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну у формі вільної основи та фармацевтично прийнятний носій (наприклад, водний носій).

Винахід принаймні частково також стосується композиції для ін'єкцій, яка містить приблизно 90-110 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, ліопротектор у формі вільної основи, антиоксидант та носій.

45 В ще одному варіанті втілення винахід стосується, принаймні частково, композиції для ін'єкцій, яка містить приблизно 90-110 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, 90-110 мг цукрози, 0,9-1,1 мг бісульфіту натрію та водний носій.

В іншому варіанті втілення винахід також стосується композиції для ін'єкцій, яка містить приблизно 100 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, 100 мг цукрози, 1 мг бісульфіту натрію, сполуки для регулювання значення pH та водний носій.

Винахід також представляє, принаймні частково, способи лікування суб'єктів з використанням композицій згідно з винаходом. У деяких варіантах втілення суб'єктів лікують від бактеріальних інфекцій. Винахід стосується пероральної композиції, яка містить приблизно 5-40 % мас. 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі, приблизно 50-90 % мас. розріджувача, приблизно 0,01-0,5 % мас. стабілізатора, приблизно 0,2-2,0 % мас. агента, що сприяє ковзанню, приблизно 1-11 % змашувача, приблизно 0,5-10 % мас. дезінтегранта та необов'язково приблизно 0,5-1,5 % мас. агента проти злипання.

Наприклад, розріджувач може включати лактозу, мікрокристалічну целюлозу або їх комбінацію.

У деяких варіантах втілення пероральна композиція також включає буферний агент, агент проти злипання, покривний компонент, або їх комбінацію.

Наприклад, пероральна композиція згідно з винаходом включає приблизно 10-30 % мас. 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну або його солі; приблизно 50-90 % мас. розріджувача; приблизно 0,01-0,5 % мас. стабілізатора; приблизно 0,2-2,0 % мас. агента, що сприяє ковзанню; приблизно 3-10 % змашувача; приблизно 3-10 % мас. дезінтегранта; та необов'язково приблизно 0,01-1,5 % мас. агента проти злипання.

Один з прикладів пероральної композиції включає приблизно 26-28 % мас. 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 10-30 % мас. лактози; приблизно 30-50 % мас. мікрокристалічної целюлози; приблизно 0,05-0,35 % мас.

Бісульфіту натрію; приблизно 0,5-1,5 % діоксиду кремнію; приблизно 4,5-6,0 % мас. стеарилфумарату натрію або стеарату магнію; приблизно 4-6 % мас. кросповідону; та приблизно 0,5-1,5 % мас. тальку.

Приклад пероральної композиції включає 26-28 % мас. 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 15-25 % мас. лактози; приблизно 35-45 % мас. мікрокристалічної целюлози; приблизно 0,15-0,25 % мас. бісульфіту натрію; приблизно 0,8-1,2 % діоксиду кремнію; приблизно 4,8-5,2 % мас. стеарилфумарату натрію або стеарату магнію; приблизно 4,8-5,2 % мас. кросповідону; приблизно 0,15-0,25 % мас. тальку та приблизно 3-5 % OPADRY® AMB Red.

В одному варіанті втілення пероральна композиція включає приблизно 90-250 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну або його солі.

Наприклад, пероральна композиція є у формі таблетки, яка містить приблизно 125-140 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 90-110 мг лактози; приблизно 200-220 мг мікрокристалічної целюлози; приблизно 0,75-1,5 мг бісульфіту натрію; приблизно 20-30 мг кросповідону; приблизно 2-3 мг діоксиду кремнію; приблизно 20-30 мг стеарату магнію; приблизно 4,5-5,5 мг тальку та приблизно 20-40 мг OPADRY® AMB Red.

Винахід також стосується пероральної композиції 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну або його солі, присутнього у кількості понад 10 % мас. з розрахунку на загальну масу композиції.

Прикладом є таблетка, яка має загальну масу приблизно 500 мг.

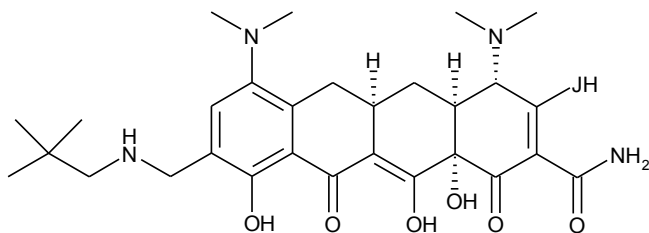
Винахід також стосується пресованої дозованої форми, яка містить 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноциклін або його сіль та принаймні один фармацевтично прийнятний розріджувач, де 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноциклін або його сіль присутній у кількості понад 20 % мас. з розрахунку на загальну масу пресованої твердої дозованої форми. Наприклад, пресована тверда дозована форма являє собою таблетку із загальною масою приблизно 500 мг.

Винахід також стосується застосування композиції 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну або його солі, як тут описано, у виробництві медикаменту для лікування інфекції у суб'єкта.

Фігура 1 показує відсоток частинок, які утримуються ситами різного розміру, перед гранулюванням.

Фігура 2 показує відсоток частинок, які утримуються ситами різного розміру після гранулювання.

Винахід стосується, принаймні частково, композиції для перорального прийому та ін'єкцій, яка містить 9-амінометилтетрациклінову сполуку, наприклад 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноциклін або його сіль. Встановлено, що композиції згідно з винаходом є корисними у лікуванні бактеріальних інфекцій у суб'єктів, таких як люди. Термін "9-амінометилтетрациклінова сполука" включає сполуки з чотирикільцевою сполукою, подібні до структури тетрацикліну та його аналогів (наприклад, міноцикліну, санцикліну, доксицикліну, метацикліну та ін.), заміщених в 9 позиції амінометильною групою (наприклад,  $-\text{CH}_2-\text{NR}'\text{R}''$ , де кожен  $\text{R}'$  та  $\text{R}''$  являють собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, алкіл, приєднаний для утворення кільця та ін.). Краще, коли тетрациклінова сполука являє собою 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноциклін або його сіль. Структура 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну є такою:



В іншому варіанті втілення 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноциклін вводять пероральним шляхом у формі вільної основи або тозилатної солі чи вводять шляхом ін'єкції у формі вільної основи.

В іншому варіанті втілення описані композиції вводять пацієнту, який потребує лікування композиціями. Наприклад, пацієнти, які потребують лікування, включають тих, які мають, підозрюють на контактування або мають ризик контактування або мали в минулому інфекцію, таку як бактеріальна інфекція.

Як використано тут, термін "пацієнт" (також "суб'єкт") включає будь-яку тварину, яка потребує лікування даними сполуками. Приклади включають сільськогосподарських тварин, таких як корови, вівці, кози та ін. та людей.

Як використано тут, термін "процес лікування" або "лікування" стосується поліпшення стану, ліквідація або послаблення одного чи більше симптомів розладу, наприклад, бактеріальної інфекції, яку лікують. У деяких варіантах втілення розлад включає ліквідацію або знищення значної частини бактерій, асоційованих з інфекцією, яку лікують. У деяких випадках композицію згідно з винаходом, вводять перед інфікуванням, тобто як профілактичне лікування.

У деяких варіантах втілення інфекція може являти собою інфекцію, викликану грампозитивними патогенами (наприклад, *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecium* (VRE), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* та ін.), грам-негативними патогенами (наприклад, *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.), анаеробні патогени (наприклад, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* та ін.) і/або атипові патогени (наприклад, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumoniae* та ін.).

Композиція пероральної таблетки

В одному варіанті втілення винахід стосується, принаймні частково, опальної композиції 9-амінометилтетрациклінової сполуки або її солі у формі таблетки. Краще, коли 9-амінометилтетрациклінова сполука являє собою 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноциклін і сіль являє собою тозилатну сіль.

В іншому варіанті втілення композиція містить від приблизно 5 % до приблизно 40 %, від приблизно 10 % до приблизно 30 %, від приблизно 10 % до приблизно 27 %, від приблизно 12 % до приблизно 25 %, від приблизно 13 % до приблизно 25 %, від приблизно 14 % до приблизно 25 %, від приблизно 15 % до приблизно 24 %, від приблизно 16 % до приблизно 24 %, від приблизно 16 % до приблизно 23 %, від приблизно 16 % до приблизно 22 %, від приблизно 18 % до приблизно 22 %, від приблизно 19 % до приблизно 21 %, або приблизно 20,0 % мас. активного інгредієнта, наприклад 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну у формі вільної основи.

В іншому варіанті втілення композиція містить від приблизно 50 % до приблизно 90 % розріджувача активного інгредієнта. Приклади таких розріджувачів включають, але не обмежуючись цим, лактозу та мікрокристалічну целюлозу. В іншому варіанті втілення композиція містить від приблизно 10 % до приблизно 60 %, від приблизно 10 % до приблизно 30 %, від приблизно 11 % до приблизно 29 %, від приблизно 12 % до приблизно 28 %, від приблизно 13 % до приблизно 27 %, від приблизно 14 % до приблизно 26 %, від приблизно 15 % до приблизно 25 %, від приблизно 16 % до приблизно 24 %, від приблизно 17 % до приблизно 23 %, від приблизно 18 % до приблизно 22 %, від приблизно 19 % до приблизно 22 %, приблизно 20 %, або приблизно 22 % або краще - приблизно 21,5 % лактози.

В іншому варіанті втілення композиція містить від приблизно 10 % до приблизно 50 %, від приблизно 30 % до приблизно 50 %, від приблизно 31 % до приблизно 49, від приблизно 32 % до приблизно 48 %, від приблизно 33 % до приблизно 47 %, від приблизно 34 % до приблизно 46 %, від приблизно 35 % до приблизно 45 %, від приблизно 36 % до приблизно 44 %, від приблизно 37 % до приблизно 43 %, від приблизно 38 % до приблизно 42 %, від приблизно 39 %

до приблизно 41 %, від приблизно 40 % до приблизно 41 %, або краще - приблизно 40,4 % мас. мікрокристалічної целюлози.

В іншому варіанті втілення композиція містить стабілізатор. Стабілізатор може також бути антиоксидантом. Приклади стабілізаторів включають бісульфіт натрію. В одному варіанті втілення композиція містить від приблизно 0,01 % до приблизно 0,5 %, від приблизно 0,02 % до приблизно 0,45 %, від приблизно 0,04 % до приблизно 0,4 %, від приблизно 0,05 % до приблизно 0,35 %, від приблизно 0,10 % до приблизно 0,3 %, від приблизно 0,15 % до приблизно 0,25 %, від приблизно 0,16 % до приблизно 0,24 %, від приблизно 0,17 % до приблизно 0,23 %, від приблизно 0,18 % до приблизно 0,22 %, від приблизно 0,19 % до приблизно 0,21 %, або приблизно 0,2 % мас. бісульфіту натрію.

В іншому варіанті втілення композиція містить агент, що сприяє ковзанню, такий як діоксид кремнію. В одному варіанті втілення композиція містить від приблизно 0,1 % до приблизно 2,0 %, від приблизно 0,3 % до приблизно 1,9 %, від приблизно 0,5 % до приблизно 1,5 %, від приблизно 0,7 % до приблизно 1,4 %, від приблизно 0,8 % до приблизно 1,2 %, або приблизно 1,0 % мас. колоїдного діоксиду кремнію.

В ще одному варіанті втілення композиція також містить змащувач, такий як стеарат магнію або стеарилфумарат натрію. В одному варіанті втілення композиція містить від приблизно 1 % до приблизно 11 %, від приблизно 2 % до приблизно 10 %, від приблизно 3 % до приблизно 9 %, від приблизно 4 % до приблизно 8 %, від приблизно 4 % до приблизно 7 %, від приблизно 4,5 % до приблизно 6 %, або приблизно 5,0 % мас. стеарату магнію або стеарилфумарату натрію.

В ще іншому варіанті втілення композиція також містить дезінтегрант, такий як кросповідон. В одному варіанті втілення композиція містить від приблизно 0,5 % до приблизно 10 %, від приблизно 1 % до приблизно 10 %, від приблизно 2 % до приблизно 9 %, від приблизно 3 % до приблизно 8 %, від приблизно 4 % до приблизно 7 %, від приблизно 4 % до приблизно 6 %, або приблизно 5,0 % мас. кросповідону.

В ще іншому варіанті втілення композиція може також містити буферний агент, такий як лимонна кислота. Коли вона присутня, лимонна кислота може знаходитись у кількості від приблизно 0,9 % до приблизно 2,0 %, від приблизно 1,0 % до приблизно 1,9 %, від приблизно 1,1 % до приблизно 1,8 %, від приблизно 1,2 % до приблизно 1,7 %, від приблизно 1,3 % до приблизно 1,6 %, від приблизно 1,4 % до приблизно 1,5 %, або приблизно 1,44 % мас.

В ще іншому варіанті втілення композиція може також містити агент проти злипання, такий як тальк. Коли він присутній, тальк може знаходитись у кількості у відсотках від приблизно 0,1 % до приблизно 2,0 %, від приблизно 0,2 % до приблизно 1,9 %, від приблизно 0,3 % до приблизно 1,8 %, від приблизно 0,4 % до приблизно 1,7 %, від приблизно 0,4 % до приблизно 1,6 %, від приблизно 0,5 % до приблизно 1,5 %, від приблизно 0,6 % до приблизно 1,4 %, від приблизно 0,7 % до приблизно 1,3 %, від приблизно 0,8 % до приблизно 1,2 %, від приблизно 0,9 % до приблизно 1,1 %, або приблизно 0,96 % мас.

Композиція для перорального прийому може також включати покриття. Коли воно присутнє, покриття може необов'язково являти собою Eudragit E100 і може необов'язково включати слідову кількість розчинника (переважно менш ніж 0,1 % етанолу). В одному варіанті втілення композиція містить від приблизно 1 % до приблизно 8 %, від приблизно 2 % до приблизно 7 %, від приблизно 2 % до приблизно 6 %, від приблизно 2 % до приблизно 5 %, від приблизно 3 % до приблизно 4 %, або приблизно 3,4 % мас. Eudragit E100.

Композиція для перорального прийому може також включати покривний барвник, такий як OPADRY® AMB Red. В одному варіанті втілення композиція містить від приблизно 1 % до приблизно 8 %, від приблизно 2 % до приблизно 7 %, від приблизно 2 % до приблизно 6 %, від приблизно 2 % до приблизно 5 %, від приблизно 3 % до приблизно 4 %, або приблизно 3,85 % мас. OPADRY® AMB Red.

В іншому варіанті втілення винахід стосується таблетки, яка містить від приблизно 190 мг до приблизно 205 мг 9-амінометилтетрациклінової сполуки, наприклад 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі. Краще, коли таблетка містить приблизно 201,6 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі (тобто 150 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну та 51,6 мг тозилатного протиіону).

В ще іншому варіанті втілення таблетка містить від приблизно 140 мг до приблизно 180 мг, від приблизно 145 мг до приблизно 175 мг, від приблизно 150 мг до приблизно 170 мг, від приблизно 155 мг до приблизно 165 мг, або приблизно 161,1 мг розріджувача такого як лактоза.

В іншому варіанті втілення таблетка містить від приблизно 290 мг до приблизно 315 мг, від приблизно 295 мг до приблизно 310 мг, від приблизно 295 мг до приблизно 305 мг, від



приблизно 300 мг до приблизно 305 мг, або приблизно 303,3 мг іншого розріджувача, наприклад, мікрокристалічної целюлози.

Композиція таблетки може також додатково містити стабілізатор. Стабілізатор може бути бісульфітом натрію, який також є антиоксидантом. В одному варіанті втілення композиція містить від приблизно 0,1 мг до приблизно 2 мг, від приблизно 0,2 мг до приблизно 2 мг, від приблизно 0,3 мг до приблизно 2 мг, від приблизно 0,4 мг до приблизно 2 мг, від приблизно 0,5 мг до приблизно 1,9 мг, від приблизно 0,6 мг до приблизно 1,8 мг, від приблизно 0,7 мг до приблизно 1,7 мг, від приблизно 0,8 мг до приблизно 1,6 мг, від приблизно 0,9 мг до приблизно 1,5 мг, від приблизно 1,0 мг до приблизно 1,5 мг, від приблизно 1,0 мг до приблизно 2,0 мг, від приблизно 1,1 мг до приблизно 1,9 мг, від приблизно 1,2 мг до приблизно 1,8 мг, від приблизно 1,3 мг до приблизно 1,7 мг, від приблизно 1,4 мг до приблизно 1,6 мг або приблизно 1,5 мг бісульфіту натрію на таблетку. В ще іншому варіанті втілення таблетка містить від приблизно 10 мг до приблизно 100 мг, від приблизно 20 мг до приблизно 80 мг, від приблизно 30 мг до приблизно 60 мг, від приблизно 30 мг до приблизно 50 мг, від приблизно 35 мг до приблизно 45 мг, від приблизно 35 мг до приблизно 40 мг або приблизно 37,5 мг дезінтегранта, наприклад кросповідону. В ще іншому варіанті втілення таблетка містить агент, що сприяє ковзанню, наприклад колоїдний діоксид кремнію. Таблетка може містити від приблизно 1,0 мг до приблизно 12,0 мг, від приблизно 2,0 мг до приблизно 11,0 мг, від приблизно 3,0 мг до приблизно 10,0 мг, від приблизно 4,0 мг до приблизно 9,0 мг, від приблизно 5,0 мг до приблизно 8,0 мг, від приблизно 6,0 мг до приблизно 8,0 мг, від приблизно 7,0 мг до приблизно 8,0 мг або приблизно 7,5 мг агента, що сприяє ковзанню, такого як колоїдний діоксид кремнію. В ще іншому варіанті втілення таблетка містить від приблизно 10 мг до приблизно 110 мг, від приблизно 20 мг до приблизно 90 мг, від приблизно 25 мг до приблизно 70 мг, від приблизно 30 мг до приблизно 50 мг, від приблизно 35 мг до приблизно 40 мг, або приблизно 37,5 мг змашувача, наприклад стеарату магнію або стеарилфумарату натрію. В ще іншому варіанті втілення таблетка може містити буферний агент, такий як лимонну кислоту, хоча можуть використовуватись і інші кислоти. Коли він присутній, буферний агент може бути присутнім у кількості від приблизно 10 мг до приблизно 20 мг, від приблизно 11 мг до приблизно 19 мг, від приблизно 12 мг до приблизно 18 мг, від приблизно 13 мг до приблизно 17 мг, від приблизно 14 мг до приблизно 16 мг або приблизно 15 мг буферного агента, наприклад лимонної кислоти.

Таблетка може також містити агент проти злипання для запобігання злипанню таблеток. В одному варіанті втілення агент проти злипання являє собою тальк. Коли він присутній, композиція містить від приблизно 1 мг до приблизно 20 мг, від приблизно 2 мг до приблизно 19 мг, від приблизно 3 мг до приблизно 18 мг, від приблизно 4 мг до приблизно 17 мг, від приблизно 5 мг до приблизно 16 мг, від приблизно 6 мг до приблизно 15 мг, від приблизно 7 мг до приблизно 14 мг, від приблизно 8 мг до приблизно 13 мг, від приблизно 9 мг до приблизно 12 мг, від приблизно 9 мг до приблизно 11 мг або приблизно 10 мг агента, що запобігає злипанню, наприклад тальку, на таблетку.

В ще одному варіанті втілення таблетка може містити покривний компонент. Приклади покривних компонентів включають барвники та покривні полімери. Конкретні приклади включають OPADRY® AMB Red та Eudragit E100.

В ще іншому варіанті втілення таблетка може містити покривний барвник, такий як OPADRY® AMB Red, хоча можуть використовуватись і інші барвники. Таблетка може містити від приблизно 10 мг до приблизно 50 мг, або від приблизно 15 мг до приблизно 45 мг, або від приблизно 20 мг до приблизно 40 мг, або від приблизно 25 мг до приблизно 35 мг, або приблизно 30 мг барвника.

Покриття може бути нанесене на таблетку із застосуванням розчинника, такого як етанол.

Композиція може містити слідові кількості етанолу. В додатковому варіанті втілення покриття включає Eudragit E100. Eudragit E100 може бути присутнім у кількості від приблизно 10 мг до приблизно 90 мг, від приблизно 20 мг до приблизно 80 мг, від приблизно 30 мг до приблизно 70 мг, від приблизно 30 мг до приблизно 60 мг, від приблизно 30 мг до приблизно 50 мг або приблизно 40 мг на таблетку.

В додатковому варіанті втілення композиція містить від приблизно 15 % до приблизно 30 %, від приблизно 16 % до приблизно 28 %, від приблизно 18 % до приблизно 25 %, від приблизно 19 % до приблизно 22 %, від приблизно 19,5 % до приблизно 21,5 % або приблизно 20 % мас. активного інгредієнта, наприклад 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі.

В додатковому варіанті втілення композиція містить від приблизно 50 % до приблизно 90 % розріджувача активного інгредієнта. Приклади таких розріджувачів включають, але не обмежуючись цим, лактозу та мікрокристалічну целюлозу. В додатковому варіанті втілення

композиція містить від приблизно 10 % до приблизно 60 %, від приблизно 10 % до приблизно 30 %, від приблизно 11 % до приблизно 29 %, від приблизно 12 % до приблизно 28 %, від приблизно 13 % до приблизно 27 %, від приблизно 14 % до приблизно 26 %, від приблизно 15 % до приблизно 25 %, від приблизно 16 % до приблизно 24 %, від приблизно 17 % до приблизно 23 %, від приблизно 18 % до приблизно 22 %, від приблизно 19 % до приблизно 22 %, від приблизно 19,5 % до приблизно 21,5 %, або краще - приблизно 20 % лактози.

В іншому додатковому варіанті втілення композиція містить від приблизно 30 % до приблизно 50 %, від приблизно 31 % до приблизно 50 %, від приблизно 32 % до приблизно 49 %, від приблизно 33 % до приблизно 48 %, від приблизно 34 % до приблизно 47 %, від приблизно 35 % до приблизно 46 %, від приблизно 36 % до приблизно 45 %, від приблизно 37 % до приблизно 44 %, від приблизно 38 % до приблизно 43 %, від приблизно 39 % до приблизно 42 %, від приблизно 40 % до приблизно 42 %, або краще - приблизно 41,74 % мас. мікрокристалічної целюлози.

В іншому додатковому варіанті втілення композиція містить стабілізатор. Стабілізатор може також бути антиоксидантом. Приклади стабілізаторів включають бісульфіт натрію. В одному варіанті втілення композиція містить від приблизно 0,01 % до приблизно 0,5 %, від приблизно 0,02 % до приблизно 0,45 %, від приблизно 0,04 % до приблизно 0,4 %, від приблизно 0,05 % до приблизно 0,35 %, від приблизно 0,10 % до приблизно 0,3 %, від приблизно 0,15 % до приблизно 0,25 %, від приблизно 0,16 % до приблизно 0,24 %, від приблизно 0,17 % до приблизно 0,23 %, від приблизно 0,18 % до приблизно 0,22 %, від приблизно 0,19 % до приблизно 0,21 %, або приблизно 0,2 % мас. бісульфіту натрію. В іншому додатковому варіанті втілення композиція містить агент, що сприяє ковзанню, такий як діоксид кремнію. В одному варіанті втілення композиція містить від приблизно 0,1 % до приблизно 1,5 %, від приблизно 0,2 % до приблизно 1,0 %, від приблизно 0,3 % до приблизно 0,8 %, від приблизно 0,4 % до приблизно 0,6 % або приблизно 0,5 % мас. колоїдного діоксиду кремнію.

В ще іншому додатковому варіанті втілення композиція містить змашувач, такий як стеарат магнію. В одному варіанті втілення композиція містить від приблизно 1 % до приблизно 11 %, від приблизно 2 % до приблизно 10 %, від приблизно 3 % до приблизно 9 %, від приблизно 4 % до приблизно 8 %, від приблизно 4 % до приблизно 7 %, від приблизно 4,5 % до приблизно 6 %, або приблизно 5,0 % мас. стеарату магнію.

В ще іншому додатковому варіанті втілення композиція також містить дезінтегрант, такий як кросповідон. В одному варіанті втілення композиція містить від приблизно 0,5 % до приблизно 10 %, від приблизно 1 % до приблизно 10 %, від приблизно 2 % до приблизно 9 %, від приблизно 3 % до приблизно 8 %, від приблизно 4 % до приблизно 7 %, від приблизно 4 % до приблизно 6 %, або приблизно 5,0 % мас. кросповідону.

В ще іншому додатковому варіанті втілення композиція також може містити агент проти злипання, такий як тальк. Коли він присутній, тальк може знаходитись у кількості у відсотках від приблизно 0,1 % до приблизно 2,0 %, від приблизно 0,2 % до приблизно 1,9 %, від приблизно 0,3 % до приблизно 1,8 %, від приблизно 0,4 % до приблизно 1,7 %, від приблизно 0,4 % до приблизно 1,6 %, від приблизно 0,5 % до приблизно 1,5 %, від приблизно 0,6 % до приблизно 1,4 %, від приблизно 0,7 % до приблизно 1,3 %, від приблизно 0,8 % до приблизно 1,2 %, від приблизно 0,9 % до приблизно 1,1 % або приблизно 1,00 % мас. В іншому додатковому варіанті втілення винахід стосується таблетки, яка містить від приблизно 70 мг до приблизно 200 мг, від приблизно 80 мг до приблизно 180 мг, від приблизно 90 мг до приблизно 160 мг, від приблизно 100 мг до приблизно 140 мг, або від приблизно 120 мг до приблизно 135 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі. Краще, коли таблетка містить приблизно 132,8 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі.

В іншому додатковому варіанті втілення таблетка містить від приблизно 50 мг до приблизно 150 мг, від приблизно 60 мг до приблизно 140 мг, від приблизно 70 мг до приблизно 130 мг, від приблизно 80 мг до приблизно 120 мг, від приблизно 90 мг до приблизно 110 мг, або приблизно 100 мг розріджувача, такого як лактоза.

В іншому додатковому варіанті втілення таблетка містить від приблизно 150 мг до приблизно 250 мг, від приблизно 170 мг до приблизно 230 мг, від приблизно 180 мг до приблизно 220 мг, від приблизно 190 мг до приблизно 210 мг, або приблизно 208,70 мг іншого розріджувача, наприклад, мікрокристалічної целюлози.

Композиція таблетки може також додатково містити стабілізатор. Стабілізатор може являти собою бісульфіт натрію, який також може також бути і антиоксидантом. В одному варіанті втілення композиція містить від приблизно 0,1 мг до приблизно 2 мг, від приблизно 0,2 мг до приблизно 1,9 мг, від приблизно 0,3 мг до приблизно 1,8 мг, від приблизно 0,4 мг до приблизно 1,7 мг, від приблизно 0,5 мг до приблизно 1,6 мг, від приблизно 0,6 мг до приблизно 1,5 мг, від

приблизно 0,7 мг до приблизно 1,4 мг, від приблизно 0,8 мг до приблизно 1,3 мг, від приблизно 0,9 мг до приблизно 1,2 мг, від приблизно 0,95 мг до приблизно 1,1 мг, або приблизно 1,0 мг мас. бісульфіту натрію на таблетку.

В ще іншому додатковому варіанті втілення таблетка містить від приблизно 5 мг до приблизно 80 мг, від приблизно 10 мг до приблизно 60 мг, від приблизно 15 мг до приблизно 40 мг, від приблизно 18 мг до приблизно 35 мг, від приблизно 20 мг до приблизно 30 мг, від приблизно 22 мг до приблизно 28 мг або приблизно 25,0 мг дезінтегранта, наприклад кросповідону.

В ще іншому додатковому варіанті втілення таблетка містить агент, що сприяє ковзанню, наприклад колоїдний діоксид кремнію. Таблетка може містити від приблизно 0,5 мг до приблизно 10,0 мг, від приблизно 0,7 мг до приблизно 8,0 мг, від приблизно 1,0 мг до приблизно 6,0 мг, від приблизно 1,3 мг до приблизно 4,0 мг, від приблизно 1,8 мг до приблизно 3,0 мг, від приблизно 2,1 мг до приблизно 2,8 мг, від приблизно 2,4 мг до приблизно 2,6 мг, або приблизно 2,5 мг агента, що сприяє ковзанню, такого як колоїдний діоксид кремнію.

В ще іншому додатковому варіанті втілення таблетка містить від приблизно 5 мг до приблизно 80 мг, від приблизно 10 мг до приблизно 60 мг, від приблизно 15 мг до приблизно 40 мг, від приблизно 18 мг до приблизно 35 мг, від приблизно 20 мг до приблизно 30 мг, від приблизно 22 мг до приблизно 28 мг, або приблизно 25,0 мг мас. змащувача, такого як стеарат магнію.

Таблетка може також містити агент проти злипання для запобігання злипанню таблеток. В одному варіанті втілення агент проти злипання являє собою тальк. Композиція містить від приблизно 1 мг до приблизно 10 мг, від приблизно 1,5 мг до приблизно 9 мг, від приблизно 2,0 мг до приблизно 8 мг, від приблизно 2,5 мг до приблизно 7 мг, від приблизно 3,0 мг до приблизно 6 мг, від приблизно 3,5 мг до приблизно 5,8 мг, від приблизно 4,0 мг до приблизно 5,6 мг, від приблизно 4,5 мг до приблизно 5,4 мг, від приблизно 4,8 мг до приблизно 5,3 мг, від приблизно 4,9 мг до приблизно 5,1 мг або приблизно 5 мг агента, що запобігає злипанню, наприклад тальку, на таблетку.

Краще, коли такі компоненти як розріджувач, стабілізатор, дезінтегрант, агент, що сприяє ковзанню та змащувач також можна було б віднести до фармацевтично прийнятних носіїв у композиціях, які тут описані. Таким чином можна було б говорити, що композиції містять, наприклад, бісульфат натрію, діоксид кремнію, лактозу, стеарил фумарат натрію, мікрокристалічну целюлозу або їх комбінації як фармацевтично прийнятий носій. В додатковому варіанті втілення винахід також стосується таблетки, які містять: приблизно 10-15 % мас. 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну або його солі (наприклад тозилатної солі); приблизно 50-90 % мас. розріджувача; приблизно 0,01-0,5 % стабілізатора; приблизно 0,2-1,0 % мас. агента, що сприяє ковзанню; приблизно 3-10 % мас. дезінтегранта; приблизно 3-10 % мас. змащувача; приблизно 0,5-3,0 % мас. буферного агента; приблизно 0,1-2,0 % мас. агента проти злипання; та приблизно 1-6 % мас. покривного компонента. В ще іншому додатковому варіанті втілення винахід також включає таблетки, які містять: приблизно 15-30 % мас. 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 15-25 % мас. лактози; приблизно 35-45 % мас. мікрокристалічної целюлози; приблизно 0,17-0,22 % мас. бісульфіту натрію; приблизно 0,4-0,6 % мас. діоксиду кремнію; приблизно 4,5-5,5 % мас. стеарату магнію; приблизно 4,5-5,5 % мас. кроповідону; приблизно 0,9-1,1 % мас. тальку. В додатковому варіанті втілення таблетка згідно з винаходом складається в основному з вищевказаних компонентів.

В додатковому варіанті втілення винахід також включає таблетки, які містять: приблизно 26,56 % мас. 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 20,00 % мас. лактози; приблизно 41,74 % мас. мікрокристалічної целюлози; приблизно 0,20 % мас. бісульфіту натрію; приблизно 0,50 % мас. діоксиду кремнію; приблизно 5,00 % мас. стеарату магнію; приблизно 5,00 % мас. кроповідону; приблизно 1,00 % мас. тальку. В додатковому варіанті втілення таблетка згідно з винаходом складається в основному з вищевказаних компонентів.

В ще іншому додатковому варіанті втілення винахід також стосується композиції для перорального прийому, яка включає таблетку із серцевиною, яка важить від приблизно 450 мг до приблизно 550 мг, від приблизно 480 мг до приблизно 520 мг, від приблизно 490 мг до приблизно 510 мг, від приблизно 495 мг до приблизно 505 мг, або приблизно 500 мг. В ще іншому додатковому варіанті втілення винахід включає таблетки, які містять: приблизно 13-14 % мас. 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 40-60 % мас. лактози; приблизно 10-30 % мас. мікрокристалічної целюлози; приблизно 0,05-0,15 % мас. бісульфіту натрію; приблизно 0,4-0,6 % мас. діоксиду кремнію; приблизно 5-6,5 % мас. стеарату

магнію; приблизно 4-6 % мас. кросповідону; приблизно 1,0-2,0 % мас. лимонної кислоти; приблизно 0,7-1,2 % мас. тальку; та приблизно 3-5 % мас. Eudragit E100.

В ще іншому додатковому варіанті втілення винахід включає таблетки, які включають приблизно 13-14 % мас. 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 45-55 % мас. лактози; приблизно 15-25 % мас. мікрокристалічної целюлози; приблизно 0,07-0,12 % мас. бісульфіту натрію; приблизно 0,4-0,55 % мас. діоксиду кремнію; приблизно 5,5-6,0 % мас. стеарату магнію; приблизно 4,5-5 % мас. кросповідону; приблизно 1,25-1,75 % мас. лимонної кислоти; приблизно 0,7-1,2 % мас. тальку; та приблизно 3-5 % мас. Eudragit E100. В додатковому варіанті втілення таблетка згідно з винаходом в основному складається з вищевказаних компонентів.

В додатковому варіанті втілення винахід також стосується таблетки, яка містить: приблизно 10-30 % мас. 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 50-90 % мас. розріджувача; приблизно 0,01-0,5 % мас. стабілізатора; приблизно 0,2-2,0 % мас. агента, що сприяє ковзанню; приблизно 3-10 % мас. деінтегратора; приблизно 3-10 % мас. змашувача; приблизно 0,3-3,0 % мас. буферного агента; приблизно 0-2,0 % мас. агента проти злипання; та приблизно 1-6 % мас. покривного компонента, такого як покривний барвник. В ще іншому додатковому варіанті втілення винахід також включає таблетки, які включають приблизно 13-30 % мас. 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 15-25 % мас. лактози; приблизно 35-45 % мас. мікрокристалічної целюлози; приблизно 0,17-0,22 % мас. бісульфіту натрію; приблизно 0,9-1,1 % мас. діоксиду кремнію; приблизно 4,5-5,5 % мас. стеарату магнію або стеарилфумарату натрію; приблизно 4,5-5,5 % мас. кросповідону; лимонна кислота не присутня; тальк не присутній; Eudragit E100 не присутній; та приблизно 3-4,5 % мас. OPADRY\* AMB Red. В додатковому варіанті втілення таблетка згідно з винаходом в основному складається з вищевказаних компонентів. В ще іншому додатковому варіанті втілення винахід також включає таблетку, яка містить: приблизно 195-205 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 155-165 мг лактози; приблизно 295-310 мг мікрокристалічної целюлози; приблизно 1,0-2,0 мг бісульфіту натрію; приблизно 30-50 мг кросповідону; приблизно 6-8 мг діоксиду кремнію; приблизно 30-50 мг стеарату магнію або стеарилфумарату натрію; необов'язково приблизно 12,5-17,5 мг лимонної кислоти; необов'язково приблизно 7,5-12,5 мг тальку; необов'язково приблизно 30-50 мг Eudragit E100; та приблизно 20-40 мг OPADRY® AMB Red.

В ще іншому додатковому варіанті втілення винахід також включає таблетку, яка містить: приблизно 135-140 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 500-525 мг лактози; приблизно 200-210 мг мікрокристалічної целюлози; приблизно 0,5-1,5 мг бісульфіту натрію; приблизно 40-60 мг кросповідону; приблизно 4-6 мг діоксиду кремнію; приблизно 50-70 мг стеарату магнію; приблизно 12,5-17,5 мг лимонної кислоти; приблизно 7,5-12,5 мг тальку; та приблизно 30-50 мг Eudragit E100.

Винахід також стосується, принаймні частково, таблетки, яка складається з: приблизно 138,5 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 515 мг лактози; приблизно 205,5 мг мікрокристалічної целюлози; приблизно 1,0 мг бісульфіту натрію; приблизно 50 мг кросповідону; приблизно 5,0 мг діоксиду кремнію; приблизно 60 мг стеарату магнію; приблизно 15 мг лимонної кислоти; приблизно 10 мг тальку; та приблизно 40 мг Eudragit E100.

Таблетки згідно з винаходом можна формувати способами прямого пресування.

Наприклад, таблетки можна формувати, використовуючи тиск приблизно 20kPa і їх можна виготовити як покриті таблетки, такі як таблетки овальної форми.

Таблетки згідно з винаходом можна формувати за допомогою способу валкового ущільнення. Наприклад, таблетки, сформовані за допомогою способу валкового ущільнення, можуть мати твердість від 2 Кр до приблизно 20 Кр, від приблизно 3 Кр до приблизно 18 Кр, від приблизно 4 Кр до приблизно 16 Кр, від приблизно 5 Кр до приблизно 15 Кр, від приблизно 6 Кр до приблизно 15 Кр, від приблизно 6,3 Кр до приблизно 14,5 Кр, від приблизно 6,3 Кр до приблизно 10 Кр, від приблизно 6,3 Кр до приблизно 8 Кр, від приблизно 6,3 Кр до приблизно 7 Кр, від приблизно 6,3 Кр до приблизно 6,8 Кр. Наприклад, таблетки мають середню твердість приблизно 6,5 Кр.

В одному варіанті втілення в процесі формування композиції використовують валкове утілення для збільшення розміру частинок суміші. Наприклад, у деяких варіантах втілення валкове ущільнення дозволяє збільшити завантаження ліків у композицію, таким чином, що досягається завантаження ліків вище 10 % мас.

В одному варіанті втілення таблетки формулюють за кількостями, вказаними в Таблиці 1 внизу.

Таблиця 1

Матеріал	мг/таблетка	% мас/мас.	Функція
9(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноциклін	150 (активний)	20,0 (активний)	Активний
Тозилат та інші API домішки <sup>1</sup>	51,6	6,9	API протиіон
Лактоза <sup>2</sup>	161,1	21,5	Розріджувач
Мікрокристалічна целюлоза	303,3	40,4	Розріджувач
Бісульфіт натрію	1,5	0,2	Стабілізатор
Кросповідон	37,5	5,0	Дезінтегрант
Колоїдний діоксид кремнію	7,5	1,0	Агент, що сприяє ковзанню
Стеарилфумарат натрію	37,5	5,0	Змашувач
Всього:	750,0	100,0	
Покрита таблетка			
OPADRY® AMB Red	~30.0	3.85	Кольорове покриття
Всього:	780.00		

В іншому варіанті втілення таблетки формують за кількостями, вказаними в Таблиці 2 внизу

5

Таблиця 2

Матеріал	Мг/таблетка	% мас./мас.
9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноциклін	132,80	26,56
Лактоза	100,00	20,00
Мікрокристалічна целюлоза 200	208,70	41,74
Бісульфіт натрію	1,00	0,20
Діоксид кремнію	2,50	0,20
Кросповідон	25,00	5,00
Тальк	5,00	1,00
Стеарат магнію	25,00	5,00
Всього:	500,0	100,00

Композиції пероральної капсули

В іншому варіанті втілення винахід також представляє пероральну композицію, яка містить приблизно 90-120 мг 9-амінометилтетрациклінової сполуки, наприклад 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну або його солі та фармацевтично прийнятний носій.

В додатковому варіанті втілення 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноциклін являє собою вільну основу.

В іншому варіанті втілення винахід також представляє пероральну композицію, яка містить приблизно 70-200 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі.

В іншому додатковому варіанті втілення фармацевтично прийнятний носій містить стабілізатор і/або антиоксидант, такий як бісульфіт натрію. Композиція може також включати агент, що сприяє ковзанню, такий як кремнезем, наприклад, колоїдний безводний кремнезем.

Композиція може бути поміщена в капсулу, таку як, наприклад, біла матова капсула ГПМЦ, розміру 0.

В додатковому варіанті втілення композиція пероральної капсули містить приблизно від 90 мг до 180 мг, від приблизно 95 мг до приблизно 115 мг, від приблизно 100 мг до приблизно 110 мг, або приблизно 105 мг вільної основи 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну.

Композиція також може містити від приблизно 0,95 мг до приблизно 1,15 мг, від приблизно 0,10 мг до приблизно 1,10 мг, або приблизно 1,05 мг бісульфіту натрію та від приблизно 0,09 мг до приблизно 0,115 мг, від приблизно 0,10 мг до приблизно 0,11 мг, або приблизно 0,105 мг

колоїдного безводного кремнезему. Бажано, щоб колоїдний безводний кремнезем також відносився до фармацевтично прийнятного носія в описаних композиціях.

В додатковому варіанті втілення винахід представляє композицію пероральної капсули, яка містить приблизно 95-115 мг вільної основи 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, 0,95-1,15 мг бісульфіту натрію, приблизно 0,09-0,115 мг колоїдного безводного кремнезему та капсулу.

В іншому варіанті втілення композиція пероральної капсули містить від приблизно 70 до приблизно 200 мг, від приблизно 80 мг до приблизно 180 мг, від приблизно 90 мг до приблизно 160 мг, від приблизно 100 мг до приблизно 140 мг, або приблизно від 120 мг до приблизно 135 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі. Краще, коли капсула містить приблизно 132,8 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі.

В додатковому варіанті втілення композиція капсули може також включати приблизно 120-135 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 90-110 мг лактози; приблизно 190-220 мг мікрокристалічної целюлози; приблизно 0,8-1,2 мг бісульфіту натрію; приблизно 20-30 мг кросповідону; приблизно 2-3 мг діоксиду кремнію; приблизно 20-30 мг стеарату магнію; та приблизно 4-6 мг тальку.

В додатковому варіанті втілення композиція капсули містить приблизно 132,80 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилатної солі; приблизно 100,00 мг лактози; приблизно 208,70 мг мікрокристалічної целюлози; приблизно 1,00 мг бісульфіту натрію; приблизно 25,00 мг кросповідону; приблизно 2,50 мг діоксиду кремнію; приблизно 25,00 мг стеарату магнію; та приблизно 5,00 мг тальку. В додатковому варіанті втілення таблетка згідно з винаходом складається в основному з перерахованих вище компонентів. Капсули можна одержати за допомогою наступного способу. Спершу кожен з інгредієнтів, вказаних в Таблиці 3 внизу, готували індивідуально. Тетрациклінову сполуку - вільну основу 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну пропускали крізь сито з розміром отворів 500 мікрон та зважували кількість, необхідну для композиції. Бісульфіт натрію помістили в ступку і змолоти до розколотих кристалів. Потім крізь сито з розміром отворів 300 мікрон пропускали бісульфіт натрію і зважували кількість, необхідну для композиції. Колоїдний безводний кремнезем (AEROSIL) пропускали крізь сито з розміром отворів 710 мікрон і також зважували кількість, необхідну для композиції, як показано в Таблиці 3.

Таблиця 3

Матеріал	Кількість <sup>a</sup>
Вільна основа 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну	421 г <sup>b</sup>
Бісульфіт натрію	4,21 г
Колоїдний безводний кремнезем	0,425 г
Біла матова ГПМЦ капсула розміру 0	4000

<sup>a</sup> невеликі відхилення ( $\pm 10\%$ ) можуть з'явитись в процесі одержання ліків.

<sup>b</sup> виправлена кількість

Після того, як обидва вільну основу 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну та бісульфіт натрію пропустили крізь відповідні сита, вільну основу помістили в контейнер з нержавіючої сталі та додали бісульфіт натрію. Суміш перемішували протягом десяти хвилин перед додаванням колоїдного безводного кремнезему (AEROSIL). Після додавання кремнезему суміш перемішували протягом п'яти хвилин. Після цього вручну заповнювали капсули з ГПМЦ і вагу кожної записували.

Композиції для ін'єкцій

В іншому варіанті втілення винахід також представляє композиції для ін'єкцій, яка містить приблизно 90-110 мг вільної основи 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну та фармацевтично прийнятний носій (наприклад, водний носій).

В додатковому варіанті втілення композиція для ін'єкцій може містити приблизно 90-110 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну та один чи більше компонентів, вибраних з-поміж вільної основи, ліопротектору, антиоксиданту, сполуки для регулювання рН та носія.

Приклади ліопротекторів включають, наприклад, цукри, такі як цукроза. Композиція (наприклад, для ампули, яка містить приблизно 100 мг тетрациклінової сполуки) може містити

від приблизно 90 мг до приблизно 110 мг, від приблизно 95 мг до приблизно 105 мг, або приблизно 100 мг цукрози.

Приклади антиоксидантів включають, але без обмеження, бісульфіт натрію. Композиція для ін'єкцій (наприклад, для ампули, яка містить приблизно 100 мг тетрациклінової сполуки) може містити від приблизно 0,9 мг до приблизно 1,1 мг, від приблизно 0,95 мг до приблизно 1,05 мг, або приблизно 1,0 мг бісульфіту натрію.

Композиція може також містити кислоти та основи, які можуть бути використані для регулювання рН композиції до 4,2. Приклади таких сполук включають соляну кислоту та гідроксид натрію.

В додатковому варіанті втілення винахід, принаймні частково, стосується композиції для ін'єкцій, яка містить приблизно вільної основи 90-110 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, приблизно 90-110 мг цукрози, 0,9-1,1 мг бісульфіту натрію та водний носій.

В іншому додатковому варіанті втілення винахід також представляє композицію для ін'єкцій, яка містить приблизно 100 мг вільної основи 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, 100 мг цукрози, 1 мг бісульфіту натрію, сполуки для регулювання рН та водний носій.

В Таблиці 4 нижче представлено склад партії композиції для ін'єкцій вільної основи 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну для ампули ємністю 100 мл.

Таблиця 4

Матеріал	Кількість	Функція
Вільна основа 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну	174,8 г	Активний інгредієнт
Цукроза	174,8 г	Ліопротектор
Бісульфіт натрію	1,75 г	Антиоксидант
1 М соляна кислота	402,0 г	Регулятор рН
0,1 М соляна кислота	скільки потрібно до рН 4,2	Регулятор рН
0,1 М гідроксид натрію	скільки потрібно до рН 4,2	Регулятор рН
Вода	До загальної маси партії 5,82 кг	Розчинне середовище для стерильної фільтрації

Композицію для ін'єкцій можна одержати завантаженням ємності спершу водою (4,662 літри) та 174,8 грамами цукрози. Також додають 372 грами 1 М соляної кислоти та 1,75 г бісульфіту натрію. Потім додають 174,8 г вільної основи 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну. Після додавання тетрациклінової сполуки величину рН встановлюють на рівні від 4,0 до 4,5, використовуючи для цього 0,1 М гідроксид натрію або 0,1 М соляну кислоту, залежно від того, що є придатним. Потім вагу одержаної суміші встановлювали до 5,82 кг за допомогою додаткової води. Потім суміш фільтрували крізь стерильний 0,22 рт фільтр. Потім скляні ампули типу 1 заповнювали 3,5 г розчину на ампулу. Можна також одержати композицію для ін'єкцій, використовуючи для цього тозилатну сіль 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну. В Таблиці 5 наводиться приклад композиції.

Таблиця 5

Матеріал	Кількість	Функція
Вільна основа 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну	591,7 г	Активний інгредієнт
Тозилат	185,5 г	API протиіон
Цукроза	591,7 г	Ліопротектор
Бісульфіт натрію	5,9 г	Антиоксидант
1 М соляна кислота	197,0 г	Регулятор рН
2 М соляна кислота	150,0 г	Регулятор рН
2 М гідроксид натрію	0г	Регулятор рН
Вода	До загальної маси партії 19,72 кг	Розчинне середовище для стерильної фільтрації

## Ущільнення валками

В іншому варіанті втілення винахід представляє композицію таблетки для перорального прийому, яка складається з: приблизно 120-135 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, тозилату; приблизно 90-110 мг лактози; приблизно 190-220 мг мікрокристалічної целюлози; приблизно 0,8-1,2 мг бісульфіту натрію; приблизно 20-30 мг кросповідону; приблизно 2-3 мг діоксиду кремнію; приблизно 20-30 мг стеарату магнію; та приблизно 4-6 мг тальку.

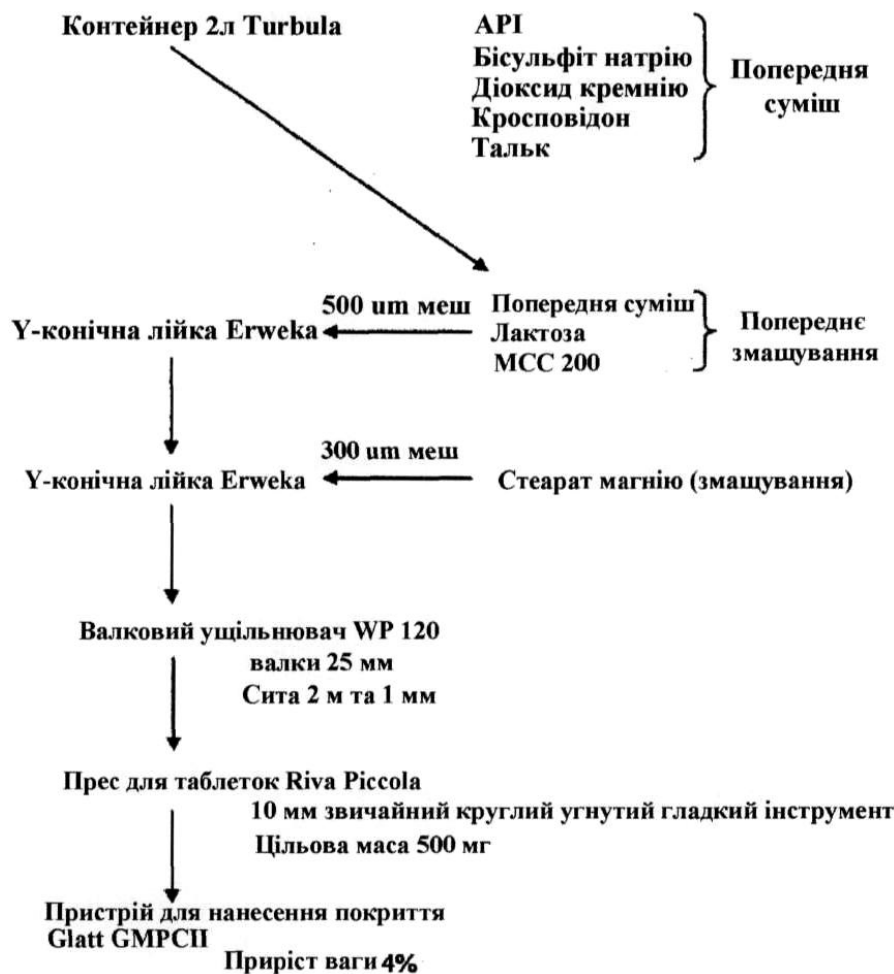
В додатковому варіанті втілення винахід представляє композицію таблетки для перорального прийому, яка складається з таблеток, які важать від приблизно 450 мг до приблизно 550 мг; від приблизно 480 мг до приблизно 520 мг; від приблизно 490 мг до приблизно 510 мг; від приблизно 495 мг до приблизно 505 мг; або приблизно 500 мг.

В додатковому варіанті втілення винахід представляє композицію таблетки для перорального прийому, яка складається з таблеток із середньою твердістю від приблизно 2 Кр до приблизно 20 Кр, від приблизно 3 Кр до приблизно 18 Кр, від приблизно 4 Кр до приблизно 16 Кр, від приблизно 5 Кр до приблизно 15 Кр, від приблизно 6 Кр до приблизно 15 Кр, від приблизно 6,3 Кр до приблизно 14,5 Кр, від приблизно 6,3 Кр до приблизно 10 Кр, від приблизно 6,3 Кр до приблизно 8 Кр, від приблизно 6,3 Кр до приблизно 7 Кр, від приблизно 6,3 Кр до приблизно 6,8 Кр. В іншому варіанті втілення винахід також стосується композиції таблетки із середньою твердістю приблизно 6,5 Кр.

В додатковому варіанті втілення винахід представляє композицію пероральної таблетки, яка складається з таблеток, одержаних способом ущільнення валками.

Спосіб ущільнення валками представлений на Схемі 1 внизу.

Схема 1



Спосіб ущільнення валками значно покращує завантаження ліків. Через фізичні властивості 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну його солі (API), наприклад, малий розмір частинок, слабкі характеристики текучості, тенденцію до прилипання до поверхонь прес-форми



для виготовлення таблеток, виникає необхідність у використанні великого об'єму наповнювача та змащувача, що призводить до того, що при методі прямого пресування досягається 10 % завантаження ліків, тобто 100 мг на таблетку вагою 1 г. Метод валкового пресування подолав ці обмеження та дав змогу одержати суміш з більшим розміром частинок та кращими характеристиками текучості, а також збільшив завантаження ліків до 20 %.

Стадія 1: Формування таблетки

Вага серцевини таблетки складає 500 мг. Доза складає 100 мг еквівалента активного агента, API аналіз становить 75,3 %. Дані по складу наведені в Таблиці 2.

Стадія 2: Змішування та гранулювання

Суміш приготували та відібрали зразки перед змащуванням для визначення однорідності.

П'ять зразків вилучили з усього об'єму суміші. Дані до змащування наводяться в Таблиці 6.

Таблиця 6

Зразок №	Тест
1	20,5 %
2	21,4 %
3	20,4 %
4	20,4 %
5	21,0 %
Середній	20,7 %
BCV (відносне стандартне відхилення)	2,1 %
Ціль	21,05 %

Досягнута однорідність суміші. Потім суміш змащували, використовуючи 5 % стеарату магнію та гранулювали за допомогою валкового ущільнювача Alexanderwerk WP 120 з наступним налаштуванням:

Швидкість обертання шнекового фідера:	35 об./хв.	Валки:	25 мм частини
Швидкість обертання валків:	10 об./хв.	Попереднє сито:	2 мм
Попередній гранулятор:	65,9 об./хв.	Тонке сито:	1 мм
Тонкий гранулятор:	85 об./хв.		
Тиск:	30 бар		
Контроль зазору:	Вкл.		
Встановлений зазор:	1 мм		
Вакуум	Вкл.		

Зразки гранул відібрали для визначення однорідності після змащування та грануляції. П'ять зразків вилучили з усього об'єму суміші. В Таблиці 7 наводяться дані по зразках після змащування та грануляції. Були одержані однорідні гранули.

Таблиця 7

Зразок №	Тест
1	20,5 %
2	20,3 %
3	20,1 %
4	20,5 %
5	20,5 %
Середній	20,4 %
BCV (відносне стандартне відхилення)	0,9 %
Ціль	20,0 %

Перед та після гранулювання оцінювали розмір частинок. На Фіг. 1 та 2 показано відсоток утриманих на ситі частинок. Процес грануляції значно зменшив частку частинок малого розміру. Ця зміна покращила характеристики текучості та знизила тенденцію до прилипання API і, таким чином, підвищила завантаження ліків.

## Стадія 3: пресування

Гранули використовували для пресування таблеток з використанням пресу для виробництва таблеток Riva Piccola. Гранули вільно поступали з бункера. Використовували звичайну увігнуту воронку діаметром 10 мм. Досягали вагу таблеток 500 мг. Таблетки пресували для одержання максимально твердої таблетки, уникаючи максимального навантаження на обладнання. Потім пресували серію більш м'яких таблеток. Одержані таблетки піддавали дезінтеграції. Як вага таблеток, так і значення твердості показували невелику варіабельність. При пресуванні гранули вільно переміщувались. В Таблиці 8 наводяться властивості таблеток.

Таблиця 8

Середня твердість (Кр)	6,56 (0,35)	9,54 (0,25)	12,63(0,11)	14,26(0,37)
Товщина (мм)	6,32	6,10	5,93	5,87
Вага таблетки (мг)	493,9 (0,35)	495,8 (2,4)	492,5(1,6)	496,5 (3,0)
Дезінтеграція (хв.)	11-12	18-21	>30	>30

Залишок гранул пресували до твердості приблизно 6,5 Кр (реальна твердість 6,66 Кр SD 0,52). Середня вага таблеток становила 494,0 мг з BCB 0,51 %.

## Стадія 4: Покриття

Партію таблеток розділили на дві підгрупи. Одну групу покривали Eudragit E100, використовуючи розчин на основі етанолу. Приріст ваги 4 % досягали через 2 год. Другу групу таблеток покривали, використовуючи водну систему на основі Opadry® AMB для створення бар'єра для вологи. Потрібний приріст ваги 4 % досягали менш ніж за годину. Таблетки або зовсім не показували, або показували невелику ерозію на краях.

Слід розуміти, що коли наводяться будь-які величини та межі величин, наприклад в кількостях, дозах тощо, всі величини та межі величин, які ними охоплюються, входять в обсяг даного винаходу. Більш того, всі величини у цих величинах та межах величин можуть бути також верхньою та нижньою обмеженнями цих меж.

Фахівці у даній галузі зрозуміють, або можуть встановити, використовуючи не більш ніж рутинні експерименти численні еквіваленти до конкретних методик, втілень, пунктів формули та прикладів, які тут представлені. Вважається, що такі еквіваленти підпадають під обсяг даного винаходу та охоплюються формулою винаходу, яка додається. Зміст всіх посилань, виданих патентів та опублікованих патентних заявок, які цитуються повсюди у даній заявці, включені шляхом посилань.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Композиція для ін'єкцій, яка містить приблизно 90-110 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну та один або більше компонентів, вибраних з ліопротектора, де ліопротектор являє собою цукор, антиоксиданту, сполуки для регулювання рН, вибраної з соляної кислоти або гідроксиду натрію, та фармацевтично прийнятного носія, причому рН композиції знаходиться в межах від приблизно 4,0 до приблизно 4,5.

2. Композиція для ін'єкцій за п. 1, яка містить приблизно 100 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, 100 мг цукру, де цукор являє собою цукрозу, та у якій фармацевтично прийнятний носій являє собою водний носій.

3. Композиція для ін'єкцій за п. 1, у якій цукор являє собою цукрозу.

4. Композиція для ін'єкцій за будь-яким з пп. 1-3, у якій 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноциклін являє собою тозилатну сіль 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну.

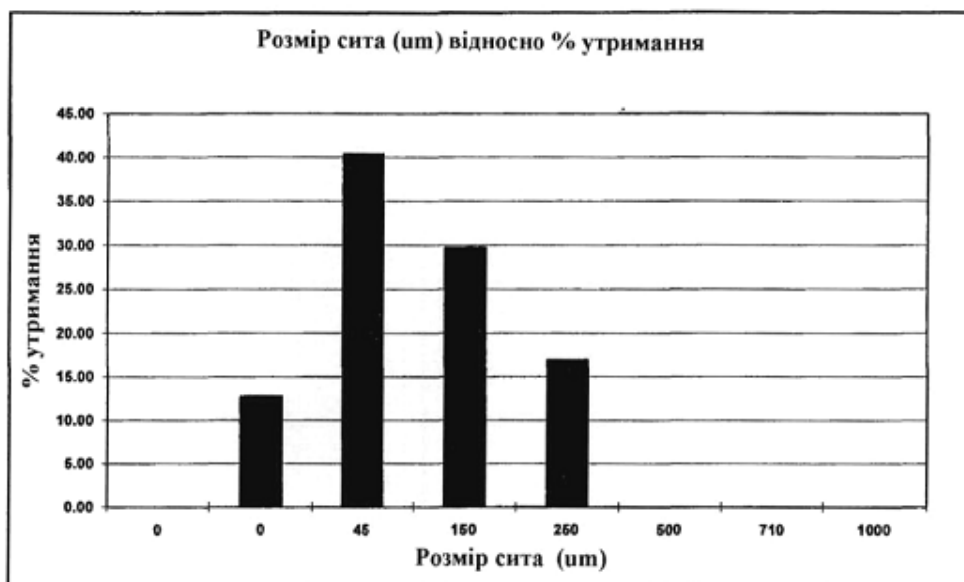
5. Спосіб лікування бактеріальної інфекції у суб'єкта, що включає введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості композиції для ін'єкцій за будь-яким з пп. 1-4.

6. Композиція для ін'єкцій, яка містить приблизно 90-110 мг 9-[(2,2- диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну та один або більше компонентів, вибраних з ліопротектора, де ліопротектор являє собою цукор, антиоксиданту, сполуки для регулювання рН, та фармацевтично прийнятного носія, причому рН композиції становить 4,2.

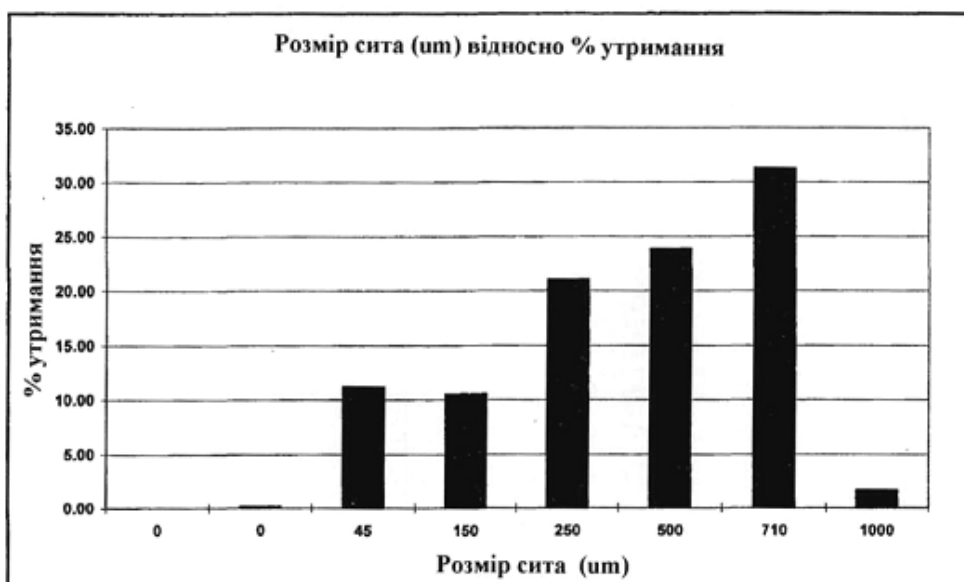
7. Композиція для ін'єкцій за п. 6, у якій цукор являє собою цукрозу.

8. Композиція для ін'єкцій за п. 6 або п. 7, у якій сполука для регулювання рН являє собою соляну кислоту або гідроксид натрію.

9. Композиція для ін'єкцій за п. 6 або п. 8, яка містить приблизно 100 мг 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну, 100 мг цукру, де цукор являє собою цукрозу, та у якій фармацевтично прийнятний носій являє собою водний носій.
10. Композиція для ін'єкцій за будь-яким з пп. 6-9, у якій 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноциклін являє собою тозилатну сіль 9-[(2,2-диметилпропіламіно)-метил]-міноцикліну.
11. Спосіб лікування бактеріальної інфекції у суб'єкта, що включає введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості композиції для ін'єкцій за будь-яким з пп. 6-10.



Фіг. 1



Фіг. 2