

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 016206

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2012.03.30

(21) Номер заявки

200901289

(22) Дата подачи заявки

2008.03.20

(51) Int. Cl. A61K 45/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/65 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)

A61K 33/30 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

(31) 60/896,564

(56) GB-A-901209

(32) 2007.03.23

US-A-2766124

(33) US

GB-A-901107

(43) 2010.02.26

GB-A-894619

(86) PCT/US2008/057646

US-A-2736725

(87) WO 2008/118744 2008.10.02

US-A-4060605

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

US-A-2806789

МОЛИКҮЛАР РИСЕРЧ СЕНТЕР,  
ИНК. (US)

US-A1-2003130240

(72) Изобретатель:

US-A-4126680

Хомчинский Петр (US)

DE-A1-1467749

(74) Представитель:

EP-A-0327295

Агуреев А.П. (RU)

EP-A-0310814

PRUZANSKI ET AL.: "Chemically modified non-antimicrobial tetracyclines inhibit activity of phospholipases A2", CA, 1 January 1990 (1990-01-01), XP002246102, the whole document

(57) Настоящее изобретение относится к улучшенному способу лечения широкого ряда воспалительных расстройств посредством введения соединения тетрациклина вместе с эффективным ингибитором всасывания тетрациклических, таким как поливалентные металлы. Также описывается фармацевтическая композиция, используемая в указанном способе.

B1

016206

016206  
B1

### Уровень техники

Воспаление является локализованной реакцией на травму, токсины, неоплазию или микробную инвазию и характеризуется симптомами, включающими покраснение, повышенную температуру тела, опухание и боль. Воспаление включает клеточный, экссудативный и молекулярный компоненты. Клеточный компонент включает перемещение лейкоцитов из кровеносных сосудов в воспаленную ткань. Экссудативный компонент включает перемещение жидкости, содержащей белки, такие как фибрин, цитокины и антитела. Молекулярный компонент включает разнообразные ряды молекул, в том числе цитокинов, простагландинов, оксида азота, иммуноглобулинов и факторов клеточной адгезии. Симптомы воспаления на молекулярном уровне включают: 1) изменения в клеточных компонентах и метаболитах, включая ионные каналы, цитокины, хемокины, рецепторы, факторы клеточной адгезии, молекулы врожденного связывания, факторы транскрипции и медиаторы, включая оксид азота; и 2) повышенные уровни маркеров воспаления в кровотоке, в том числе лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка, ревматоидного фактора, иммуноглобулина Е и цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин 6.

Чрезмерное воспаление или затянувшийся процесс воспаления могут привести к воспалительным расстройствам и дисфункции охваченного органа. Воспалительные расстройства включают различные заболевания, такие как диабет, ожирение, атеросклероз, вирусные заболевания, катаракты, реперфузионное повреждение, рак и саркоидоз; постинфекционный менингит и ревматическую атаку, ревматические заболевания, в том числе системную красную волчанку, остеоартрит, ревматоидный артрит; воспалительные кожные расстройства, включая различные формы акне и розовых угрей; и воспалительные расстройства кишечника, в том числе синдром воспаленной толстой кишки и болезнь Крона. Сосредоточенность воспалительной реакции при таких различных болезненных процессах делает ее регуляцию основным элементом в предупреждении, регуляции или лечении болезни человека. Обширный обзор по воспалению, опубликованный Gallin et al. (1999), и другие работы с примерами воспаления и воспалительных расстройств (Hansson, 2005, Wollen, 2005, Karin, 2005, Popovic, 2005, патенты США 5919 и 7122578 и опубликованные заявки на патент США 2005/9164993 и 2006/194773) включены в данное описание в качестве ссылок для дополнительного определения воспаления и воспалительных расстройств. Кроме того, теперь имеются многочисленные доказательства того, что воспаление в центральной нервной системе (ЦНС) вносит вклад во многие острые и хронические дегенеративные расстройства и, возможно, психические заболевания. Расстройства ЦНС и заболевания, связанные с воспалением, включают эпилепсию, травму головного мозга, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера (Lucas, 2006).

Патогенез воспаления включает продуцирование провоспалительных цитокинов в области воспаления. Продуцирование провоспалительных цитокинов может провоцироваться локальным повреждением, локальным изменением метаболических процессов или заражением бактериями и/или другими микроорганизмами (Day, 2005; Golub, 2006). На основании таких наблюдений большинство способов лечения воспалительных расстройств фокусируется в областях или тканях, где наблюдаются воспалительные изменения. В результате введение противовоспалительных лекарственных средств включает системную и/или локальную доставку лекарственного средства в область воспаления. Например, лечение ревматоидного артрита основано на доставке противовоспалительных лекарственных средств по системе кровообращения к пораженным участкам, где фактически появляется воспаление (Gallin, 1999). Также при лечении воспаления используют местную доставку лекарственных средств. Например, местное введение используют для лечения кожных воспалительных расстройств, таких как розовые угрей и акне (патент США 7078048).

Артрит является одним из наиболее изученных воспалительных расстройств. Несмотря на многочисленные исследования точные механизмы, вносящие вклад в патогенез расстройства, все еще в большей мере неизвестны. Вообще признано, что в патогенез и лечение различных форм артрита вовлечены специфические лейкоциты и клетки, действующие сообща с лейкоцитами. Растущий перечень клеток зоны воспаления и провоспалительных факторов включает различные Т-клетки, В-клетки, антигенпредставляющие клетки, в том числе дендритные клетки, и обширный перечень провоспалительных цитокинов, таких как TNF $\alpha$  и IL-1. Последним добавлением к этому перечню является интерлейкин IL-32, вовлекаемый в патогенез ревматоидного артрита (Joosten, 2006).

Фармакологические средства, используемые для лечения воспалительных расстройств, включают стероидные и нестероидные соединения. Тетрациклины - фармакологические средства, используемые в данном изобретении, принадлежат к нестероидной группе.

Тетрациклины образуют отдельный класс антибиотиков с плейотропной активностью в бактериях и клетках млекопитающих. Тетрациклины доступны в виде природных продуктов, полусинтетических соединений тетрациклина и химически модифицированных тетрацикличес (Chopra, 2001, патент США 7008631, опубликованная заявка на патент США 2006/0194773). Наиболее широко используемыми тетрациклинами являются природные (тетрациклин и окситетрациклин) и полусинтетические (доксициклин и миноциклин). Синтетические соединения тетрациклина структурно относятся к антибиотическим тетрациклинам, но их антибиотическая активность существенно или полностью элиминирована.

При антимикробном действии тетрациклины действуют как антибиотики широкого спектра, которые ингибируют синтез бактериальных белков на рибосомном уровне. Минимальная ингибирующая концентрация (MIC) тетрациклинов, вызывающая прекращение роста бактериальных штаммов, обычно находится в интервале 0,1-32 мкг/мл. Peterson et al. (1999) сообщают, что MIC тетрациклина в отношении различных штаммов, включая *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и вид *Salmonella*, находится в интервале 0,12-32 мкг/мл, а для миноциклина в интервале 0,06-32 мкг/мл в зависимости от чувствительности штамма. Webster et al. (1982) сообщают, что MIC в отношении чувствительных и нечувствительных штаммов *Propionibacterium acnes* составляет соответственно 0,6 и 5-10 мкг/мл для тетрациклина и 0,3 и 5 мкг/мл для миноциклина. Adwuch et al. (2006) сообщают, что антибиотическая MIC<sub>50</sub> для доксициклина в организме человека находится в интервале 0,1-25 мкг/мл.

Антимикробное действие тетрациклинов существенно подавляется кальцием и магнием. D'Amato et al. (1975) сообщают, что MIC тетрациклина в отношении вида *Pseudomonas* возрастает в 8 раз в присутствии 2,1 мМ солей кальция или 1,4 мМ солей магния и до 32 раз, когда в среде для выращивания бактерий присутствуют оба катиона.

Действие тетрациклина на системы млекопитающих включает действие на воспаление, протеолиз,angiогенез, апоптоз и метаболизм костной ткани (Chopra, 2001, Roberts, 2003, Sapadin, 2006). Противовоспалительное действие тетрациклинов представляет особый интерес, так как оно имеет связь с артритом, раком, астмой, сердечно-сосудистыми расстройствами и кожными расстройствами. В отличие от антимикробного действия тетрациклинов механизм, лежащий в основе противовоспалительного действия указанных соединений, все еще не поддается разрешению. Экспериментальные данные показывают, что тетрациклины обладают действием на некоторые процессы, имеющие отношение к воспалению. Какое-то такое действие наблюдают *in vitro* при весьма высоких концентрациях тетрациклинов, например при уровне >20 мкг/мл, уровне, которого нельзя достичь в крови при стандартной терапии. Типично пищевая концентрация тетрациклинов в сыворотке находится в интервале 2-5 мкг/мл (Agwu, 2006).

Не решено, до какой степени противовоспалительное действие тетрациклинов связано с их антибиотической активностью. Например, при акне оказывается, что присутствие *P. acnes* связано с образованием воспалительных повреждений, и успешное лечение акне антибиотиками связано с уменьшением популяции *P. acnes*. Однако плотность *P. acnes* на коже не коррелирует со степенью воспаления или тяжестью акне. Также величина уменьшения числа *P. acnes* после лечения антибиотиками не коррелирует с клинической эффективностью.

В заявке на патент США 2006/0293290 эффективность лечения акне миноциклином приписывается антибиотическому действию этого лекарственного средства.

Предполагается, что тетрациклины смягчают воспаление в пораженных областях посредством ингибирования фагоцитов, подавления миграции и хемотаксиса нейтрофилов, ингибирования активности Т-лимфоцитов, ингибирования фосфолипазы А2, ингибирования экспрессии синтазы оксида азота, ингибирования металлопротеиназной активности, ингибирования секреции провоспалительных цитокинов и стимуляции секреции противовоспалительного цитокина (Dreno, 2004; Sapadin, 2006; опубликованная заявка на патент США 2006/0194773, раздел 0060). Противовоспалительное действие тетрациклинов наблюдаются в интервале концентраций от примерно 0,3 до примерно 40 мкг/мл (Krakauer, 2003, Amin, 1996, Kuzin, 2001, Golub et al., 1998). Эффективный интервал концентраций для противовоспалительного действия тетрациклинов перекрывается эффективным интервалом для антибиотического действия указанных лекарственных средств.

Комплексность противовоспалительного действия тетрациклинов затрудняет определение механизма, лежащего в основе их действия *in vivo*. Это особенно справедливо, когда такое действие наблюдают при множестве расстройств с компонентом воспаления, таких как различные формы артрита, кожные расстройства, аутоиммунные и аллергические расстройства, сердечно-сосудистые расстройства и рак.

После перорального введения всасывание тетрациклина в кровь происходит по большей части в желудке и проксиальной тонкой кишке. Всасывание тетрациклинов стимулируется хелатообразователями и поверхностно-активными веществами и ингибируется наличием пищи, молока и двузарядных или трехзарядных катионов, таких как катионы кальция, магния, цинка и железа. Всасывание тетрациклина и окситетрациклина снижается пищей на примерно 50-70%. Ингибирующее действие пищи на всасывание доксициклина и миноциклина слабее и количественно составляет до примерно 20-30% уменьшения. Значительно большее ингибирование всасывания тетрациклина, примерно 85%, вызывается добавками кальция и магния и антацидными композициями (Welling, 1977, Leyden, 1985 и Deppermann, 1989).

Многозарядные катионы образуют комплексы с тетрациклинами. Два катиона кальция или один катион магния образуют комплекс с одной молекулой тетрациклина. Клеточное поглощение комплекса металл-тетрациклин меньше, чем поглощение одного тетрациклического соединения. Это приводит к ингибированию всасывания тетрациклина (Chopra, 2001). Полагают, что при лечении с пероральным введением ингибирование всасывания тетрациклинов и получающиеся пониженные концентрации таких лекарственных средств в крови являются факторами, отрицательно воздействующими на противовоспалительное действие тетрациклинов.

Для того чтобы избежать ингибиования пищей всасывания тетрациклинов, стандартной рекомендацией должен быть прием тетрациклина за один час до или через два часа после приема пищи или введение лекарственных средств или минеральных добавок, содержащих высокий уровень двухзарядных катионов. Такие меры предосторожности рекомендуются как в случае антибактериального, так и в случае противовоспалительного лечения. Как крайняя мера предосторожности для того, чтобы избежать влияния пищи, в патенте США 5150442 рекомендуется голодать в течение 12 ч перед пероральным введением тетрациклина при лечении ревматоидного артрита.

Полагают, что сывороточный уровень является показателем системной эффективности соединений тетрациклина как противовоспалительных средств. Уровни тетрациклина, достигнутые в сыворотке после нормальной пероральной дозировки (предположительно 250-500 мг), находятся в интервале примерно 2-5 мкг/мл. Большинство тетрациклинов следует принимать до четырех раз для сохранения терапевтической концентрации в сыворотке (Chopra, 2001). Стандартная терапевтическая доза тетрациклинов находится в интервале примерно 250-500 мг для тетрациклина и примерно 100-200 мг для полусинтетических тетрациклинов.

Побочное действие стандартных доз тетрациклинов включает тошноту, желудочно-кишечное раздражение и головокружение. Для того чтобы смягчить такие проблемы, разрабатывались терапевтические композиции с меньшими дозами тетрациклинов. Низкая доза доксициклина (предположительно 20 мг) одобрена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для лечения периодонтита у взрослых на основании исследования, показывающего снижение коллагена, деградации матрикса и уменьшенное воспаление в десневой ткани (Golub, 1998 и DelRosso, 2004).

В ряде патентов США, Ashley, описывается применение малых неантибиотических (субантимикробных) доз соединений тетрациклина при лечении акне и розовых угрей. В патенте США 7008631 (Ashley, 7 марта, 2006) описываются способы одновременного лечения окулярных розовых угрей и акне, в патенте США 7014858 (Ashley, 21 марта 2006) описываются способы лечения акне и телангиэктазии и в опубликованной заявке на патент США 2005/0209202 (Ashley, 22 сентября, 2005) описываются способы лечения розовых угрей. Активность и полезность тетрациклинов в указанных публикациях связываются с уровнем тетрациклинов в сыворотке, и способ введения тетрациклинов может быть или пероральным или внутривенным. В некоторых случаях рассматривается местное введение (см. патент США 7008631, колонка 9, строка 40).

Введение малой дозы доксициклина недавно одобрено FDA для лечения воспалительных повреждений (папул и пустул) от розовых угрей у взрослых пациентов. Препарат содержит 30 мг доксициклина для немедленного высвобождения и 10 мг для отсроченного высвобождения и продается Collagenex Pharmaceuticals, Inc. под торговым наименованием орацеа (Oracea, NDA 50-805, 2006; патенты США 5789395 и 5919775). Пероральная доза в 40 мг композиции с немедленным/отсроченным высвобождением доксициклина, используемая в орацеа, приводит к антибактериальному уровню доксициклина в сыворотке ( $C_{\max}=0,6\pm0,2$  мкг/мл). При испытаниях орацеа примерно 10% субъектов оценены как очистившиеся или почти очистившиеся, и среднее уменьшение числа повреждений составляло примерно 50%. Введение однократной дозы орацеа, загрязненного пищей, приводило к снижению скорости и степени всасывания доксициклина на 45 и 22% соответственно (Орацеа, предписания). Предписания включают предупреждение, что орацеа следует принимать за один час до еды или через два часа после еды.

Предполагается, что действие малых доз доксициклина на воспаление, розовые угри и акне может иметь место частично из-за действия на воспалительные процессы в месте-мишени посредством ингибиции продуцирования бактериального хемотактического фактора, металлопротеиназной активности и продуцирования провоспалительных цитокинов (Bikowski, 2003, Weinberg, 2004, патент США 5789395).

Полусинтетические тетрациклины, такие как доксициклин и миноциклин, являются более липофильными, чем тетрациклин. Это создает возможность для более эффективного проникновения в клетки и всасывания полусинтетических тетрациклинов в кровь. Полусинтетические тетрациклины также являются менее чувствительными, чем природные тетрациклины, к ингибиции их всасывания многозарядными ионами. Такие свойства делают доксициклин и миноциклин тетрациклинами, которые выбирают при лечении как бактериальных инфекций, так и воспаления. При противовоспалительном лечении эффективная доза доксициклина и миноциклина меньше, чем эффективная доза тетрациклина.

С 1971 года тетрациклины экспериментально используют для лечения артрита. Обзор таких испытаний показывает, что введение тетрациклинов более 3 месяцев при ревматоидном артите (RA) приводит к умеренному ослаблению активности заболевания и реагентов острой фазы. Благоприятное действие наблюдалось в испытаниях с миноциклином (Stone, 2003). Лечение артрита тетрациклином не дает существенного благоприятного действия (Skinner, 1971). Суточные дозы тетрациклинов при таких испытаниях составляли для доксициклина 50-200 мг, миноциклина 10-200 мг и тетрациклина 250 мг.

Лечение остеоартрита сосредоточивалось на ингибировании продуцирования цитокинов зоны воспаления и ингибиции металлопротеиназ в пораженных областях. Наблюдали умеренное действие доксициклина на другом, а не на указанном колене (Pelletier, 2006).

В другом примере при лечении артрита комбинируют антибактериальное действие тетрациклинов с действием ацикловира как антивирусного средства и метронидазола или нитроимидазола как антипрото-

зойных средств (патент США 7053073 и опубликованная заявка на патент США 2006/0172956).

На сегодняшний день не существует установленного лечения артрита тетрациклинами. Все способы лечения артрита с использованием тетрациклических соединений выполняются на экспериментальной основе.

Для системной доставки тетрациклины вводят перорально или парентерально с использованием внутривенных, внутримышечных или подкожных инъекций. Наиболее распространено пероральное введение.

Тетрациклины можно вводить перорально в форме таблеток, пилюль, капсул и жидкостей. Например, доксициклин для перорального введения продается Pfizer Inc., NY под торговым знаком вибрамицин. Вибрамицин показан для лечения или предупреждения инфекционных заболеваний и профилактики малярии. Вибрамицин доступен в различных формах, в том числе капсула (NDC 0069-0940-50 при fda.com), содержащих 50 или 100 мг доксициклина, таблетка (NDC 0069-0990-50 при fda.com), содержащих 100 мг доксициклина, и таблетка с покрытием (Vibra-Tabs, NDC 0069-0990). Такие таблетки обеспечивают пролонгированное высвобождение доксициклина. Высвобождение начинается в желудке после 20-минутной отсрочки. Другой формой вибрамицина является сироп (NDC 0069 B-0871-93 при fda.com), содержащий 50 мг доксициклина в виде кальциевой соли на 5 мл инертных ингредиентов, включая хлорид кальция.

В патентах США 4126680 и 4081527 описываются жидкие композиции, содержащие кальциевые и магниевые соли доксициклина, окситетрациклина и хлортетрациклина, в которых молярное отношение металла к соединению тетрациклина составляет от примерно 1:1 до примерно 2:1. В патенте США 3957980 описываются растворы доксициклина для инъекций, содержащие фосфаты и соли магния, в которых молярное отношение металла к доксициклину составляет до 8:1. В патенте США 3275513 описываются пероральные композиции, содержащие соединения тетрациклина, мочевину, спирт и соли кальция, в которых молярное отношение кальция к тетрациклину составляет 2:1.

В патенте США 2736725 раскрывается водорастворимый комплекс, состоящий из соединения тетрациклина, алюминия, иона металла (включая ионы кальция и цинка) и альфа-гидроксикарбоновой кислоты, в котором максимальное молярное соотношение составляет 1:8:10:24. Раствор, содержащий такой комплекс, используют для внутримышечной инъекции как антибиотик. Так как в выданном патенте '725 установлено, что алюминий токсичен для людей, растворимые соли указанного металла не следует включать в фармацевтические композиции.

В патенте США 4060605 раскрывается водорастворимое производное доксициклина, вводимое в форме соли металла, в том числе кальция и магния.

В патенте США 4061676 показано, что кальциевые соли тетрациклических соединений можно использовать для получения устойчивых пероральных суспензий (кол. 4, разд. 40).

Твердая композиция, содержащая комплекс доксициклина и металла, описана в опубликованной заявке на патент США 2005/0019396. Комплекс доксициклинов-металл включает одно- и двухвалентные металлы. Авторы изобретения предполагают, что предпочтительное соотношение металла и доксициклина составляет от 1,5 до 2,5. В опубликованной заявке на патент США 2005/0183719 описывается другая твердая композиция с комплексом соединение тетрациклина-металл. Металлическая часть комплекса включает одно- и двухвалентные металлы. В комплексе молярное отношение металла к соединению тетрациклина составляет от примерно 3:1 до примерно 1:3.

Композиции с металлами и соединениями тетрациклина создают для лечения бактериальных инфекций. Всасывание тетрациклических соединений в кровь является критической стадией для достижения зараженных участков при антибактериальном лечении. В опубликованных заявках '396 и '719 раскрывается, что количества солей металлов, используемых в композиции, существенно не влияют на всасывание тетрациклических соединений. В заявке '396 раскрывается, что терапевтическое количество доксициклина может всасываться из комплекса доксициклинов-кальций в твердой лекарственной форме, где молярное отношение кальция к доксициклину составляет максимум 3:1 (разделы 0021-0023). В заявке '719 раскрывается, что организм может эффективно поглощать тетрациклин из комплекса с металлом в твердой лекарственной форме (раздел 0030).

Композиции, включающие тетрациклины и сульфат кальция, использовались для имплантатов для надежного длительного (сутки) высвобождения тетрациклических соединений и других лекарственных средств (патенты США 6753007 и 5807567).

Для того чтобы избежать желудочно-кишечного раздражения и тошноты, допускалось небольшое количество пищи, молока и яблочного сока в случаях, когда введение полусинтетических тетрациклических соединений вызывало раздражение желудочно-кишечного тракта и тошноту (вибрамицин). Другим подходом для ограничения раздражения желудочно-кишечного тракта, вызываемого тетрациклическими соединениями при лечении бактериальных инфекций, является использование солей тетрациклических соединений ограниченной растворимости. Обзор по таким композициям включен в патент США 5538954, включенный в данное описание в качестве ссылки.

В патенте США 4837030 описывается регулируемое высвобождение из композиции, содержащей миноциклин. Миноциклин высвобождается частично в желудке и частично в кишечнике для того, чтобы не вызывалась тошнота или головокружение после перорального введения во время антибактериальной терапии.

терапии.

В патенте США 6638532 описываются три лекарственные формы для лечения бактериальных инфекций с комбинированием композиций с немедленным высвобождением и отсроченным высвобождением, содержащих тетрациклин и доксициклин.

Другим продуктом для перорального введения, содержащим соединение тетрациклина, является миноцин MR (Minocin MR), показанный для лечения акне. Кapsулы миноцина MR представляют собой продукт Wyeth (Wyeth, 2005), который содержит 100 мг гидрохлорида миноциклина в гранулах. Такие капсулы получают как систему "двойной доставки", в которой часть дозы миноциклина доставляется в желудке, а другая часть доступна для поглощения в двенадцатиперстной кишке и верхнем отделе GI тракта (Wyeth, 2005, р. 2).

Энтеральные композиции также используют для доставки магния (патенты США 6887492 и 4150111).

Фармацевтические композиции с тетрациклином включают вспомогательное вещество, неактивные соединения, в том числе носители, связующие вещества и таблетирующие вещества, которые ускоряют растворение и доставку соединения тетрациклина в желудочно-кишечный тракт. Так как многозарядные катионы ингибируют всасывание тетрациклинов, в фармацевтических композициях, включающих тетрациклины, не допускается значительное количество растворимых солей с такими катионами. Небольшие количества стеарата магния или стеарата кальция, менее 10 мг на дозу, добавляют в качестве смачивающих веществ.

Воспаление является одним из основных патологических состояний, наблюдавшихся при различных расстройствах. Различный результат воспалительных расстройств в смысле областей и патологии имеет один общий определяющий фактор. Не имеется четкого объяснения происхождения таких расстройств. Преобладающие теории склоняются к многофакторному происхождению воспаления. В настоящее время используют стероидные и нестероидные фармацевтические препараты для лечения различных процессов, вовлеченных в воспаление (Day, 2005). Они обеспечивают некоторое облегчение, но не лечение или удовлетворительный контроль за расстройством. При том что воспаление поражает миллионы людей, существует насущная потребность в разработке лучших способов лечения воспаления. Для успешного подхода к лечению воспаления необходимо достичь лучшего понимания основного(ых) фактора(ов), вносящего(их) вклад в провоцирование воспаления, и разработать новый способ лечения для существенного облегчения или вылечивания воспалительных расстройств.

Все патенты, заявки на патент и другие ссылки, указанные в данной заявке, внесены в данное описание в качестве ссылок.

### **Сущность изобретения**

В данном изобретении описывается новый подход к лечению воспалительных расстройств. Новые способы лечения основаны на том открытии, что процессы, происходящие в кишечнике, критически влияют на воспалительные расстройства в периферических областях. Как пример, раскрывается, что противовоспалительное действие соединений тетрациклина в периферических областях начинается в тонкой кишке и что это является критической стадией в противовоспалительном действии таких соединений. Эффективные композиции данного изобретения включают соединение(я) тетрациклина и поливалентные металлы как ингибиторы переноса тетрациклина из кишечника в кровь. В композициях по изобретению молярное отношение поливалентного(ых) металла(ов) к соединениям тетрациклина составляет примерно от 10 до 75 к 1. В отличие от предыдущих предположений ингибиторы переноса тетрациклина способствуют действенности тетрациклинов при противовоспалительном лечении.

Композиции и способы по настоящему изобретению включают природные тетрациклины и фармацевтически приемлемые соли тетрациклинов.

Композиции по настоящему изобретению включают одно соединение тетрациклина или смесь соединений тетрациклина.

Композиции по данному изобретению вводят перорально, и их можно использовать одни или в сочетании с другими лекарственными средствами.

Терапевтическое применение композиций с тетрациклином по данному изобретению включает лечение воспалительных расстройств и расстройств, на которые в разной степени влияет воспаление, включая ревматическую атаку, ревматоидный артрит, акне, розовые угри, увеит, колит, синдром воспаленной толстой кишки и болезнь Крона.

### **Подробное описание изобретения**

Термины, определение которым дается ниже, используются в тексте, в том числе в формуле изобретения, с целью представления данного изобретения.

Формы единственного числа включают соответствующие формы множественного числа, если контекст явно не указывает иное. В некоторых сентенциях в тексте это показано добавлением к слову в скобках окончания множественного числа.

"Субъект" или "пациент" представляет собой позвоночное, преимущественно млекопитающее и предпочтительнее человека.

Термины "эффективное соединение", "эффективное количество" обозначают соединение или коли-

чество соединения(ий), которое является достаточным для желательного изменения по меньшей мере одного симптома расстройства и/или желательного изменения биологического процесса. Изменение из-за эффективного количества или эффективного соединения должно составлять по меньшей мере примерно 15% от величины в отсутствие такого количества или соединения.

Воспаление является реакцией живой ткани на повреждение, травму, токсины, неоплазию или микробную инвазию и включает одну или несколько следующих характеристик: покраснение, повышенная температура тела, опухание и боль. Воспаление включает клеточный, экссудативный и молекулярный компоненты. Другое определение, примеры и симптомы, связанные с воспалением, включены в заявку на патент и все соответствующие ссылки в данном тексте.

Термин "воспалительное расстройство" обозначает расстройство с воспалением как основным или дополнительным компонентом расстройства. Термин также включает восприимчивое к тетрациклином состояние, при котором фармакологически активное соединение тетрациклина лечит, облегчает или предупреждает расстройство иным способом, чем антимикробное действие в месте воспаления. Другое определение, примеры и симптомы, связанные с воспалением, включены в заявку на патент и все соответствующие ссылки в данном тексте.

Лечение включает терапевтическое и/или профилактическое лечение.

Термины "лечение воспаления" или "противовоспалительное лечение" предназначены для включения лечения, предупреждения, облегчения или воздействия в желательном направлении по меньшей мере на один симптом, связанный с или вызванный воспалением и/или воспалительным расстройством.

Термин "противовоспалительное действие" включает биологическое и/или биохимическое действие или активность фармацевтического(ых) соединения(ий) во время лечения, предупреждения, облегчения или воздействия в желательном направлении по меньшей мере на один симптом, связанный с или вызванный воспалением и/или воспалительным расстройством. Данный термин не включает перенос и процессы, связанные с переносом указанного(ых) соединения(ий) к месту противовоспалительного действия.

Термин "периферическая область" предназначен для обозначения области в организме человека или млекопитающего, отдаленной от желудочно-кишечного тракта.

"Соединение(я) тетрациклина, тетрациклины" - указанные термины включают соединения с линейной конденсированной структурой из четырех шестичленных циклов, к которой присоединены различные функциональные группы. Характерной структурой таких соединений является тетрацилин, химическое название которого 4-(диметиламино)-1,4,4 $\alpha$ ,5,5 $\alpha$ ,6,11,12 $\alpha$ -октагидро-3,6,10,12,12 $\alpha$ -пентагидрокси-6-метил-1,11-диоксо-2-нафтаценкарбоксамид (индекс по Merck 8913). Соединения тетрациклина включают природные структуры. Примеры соединений тетрациклина включены в работы Chopra, 2001 и опубликованные заявки на патент США 2006/0166945 и 2006/0194773.

Всасывание тетрациклических соединений означает перенос соединения тетрациклина из желудочно-кишечного тракта в кровь у людей и других млекопитающих и позвоночных. Процесс поглощения тетрациклических соединений описывается дополнительными определенными терминами, например поглощение тетрациклина в бактериальных клетках.

Ингибитор всасывания тетрациклических соединений - это соединение или смесь соединений, способных ингибировать по меньшей мере на 10% перенос тетрациклина из желудочно-кишечного тракта в кровь. Соединения, ингибирующие высвобождение тетрациклина(ов) из фармацевтических композиций, такие как энтеросолюбильные соединения и соединения, задерживающие высвобождение, не входят в данное определение.

"Эффективный ингибитор всасывания тетрациклических соединений" - данный термин включает ингибиторы всасывания тетрациклических соединений, такие как многозарядные катионы металлов, которые способны ингибировать всасывание тетрациклических соединений по меньшей мере на примерно 15% и не более чем на примерно 85%.

"Эффективное количество ингибитора всасывания тетрациклических соединений" - данный термин описывает количество многозарядных катионов металлов и других соединений, ингибирующее всасывание тетрациклических соединений по меньшей мере на примерно 15% и не более чем на примерно 85%.

Ингибитор всасывания в желудке - это соединение(я), способное(ые) ингибировать по меньшей мере на 50% перенос соединений, таких как тетрациклины, из желудка в кровь. Соединения, ингибирующие высвобождение тетрациклина(ов) из фармацевтических композиций, такие как энтеросолюбильные соединения и соединения, задерживающие высвобождение, не входят в данное определение.

"Иммуносистема кишечника" - данный термин охватывает ткани, клетки и молекулярные компоненты, вовлеченные в иммунную реакцию и локализованные в кишечнике и мезентериальной железе. Иммуносистема кишечника включает специфические эпителиальные клетки и лимфоциты, локализованные в стенке кишечника, пейкеровых бляшках и мезентериальной железе. Специфические клетки и лимфоциты включают дендритные клетки, макрофаги, нейтрофилы, Т-клетки, в том числе Т-клетки CD4+, Т-клетки CD8+ и хеллерные Т-клетки, В-клетки клетки, производящие IgA и IgE, и складчатые клетки эпителия (M-клетки).

Желудочная композиция - пероральная фармацевтическая композиция, составленная для высвобождения от 50 до 100% своего(ых) активного(ых) компонента(ов) в желудке и для высвобождения остал-

ного количества активного(ых) компонента(ов), если таковое имеется, в кишечнике.

Энтеральная композиция - пероральная фармацевтическая композиция, составленная для высвобождения от 0 до 50% своего(их) активного(ых) компонента(ов) в желудке и после прохождения через желудок остальное количество активного(ых) компонента(ов) высвобождается в тонкой кишке. Энтеральные композиции могут содержать более мелкие элементы (гранулы), объединенные в одной пероральной композиции. Энтеральные композиции включают композиции с энтеросолюбильным покрытием и композиции с отсроченным высвобождением или их сочетание. Энтеральные композиции включают композиции, инкапсулированные в два или большее число слоев, обеспечивающих регулируемое многостадийное высвобождение двух или большего числа активных компонентов. Многостадийное высвобождение может происходить в кишечнике или частично в желудке и частично в кишечнике.

Энтеросолюбильное покрытие - покрытие пероральной фармацевтической композиции, которое блокирует по меньшей мере на 90% высвобождение активного(ых) компонента(ов) указанной композиции в желудке. После прохождения через желудок энтеросолюбильное покрытие высвобождает активный(ые) компонент(ы) указанной композиции в тонкой кишке. Энтеросолюбильное покрытие можно использовать для покрытия на композиции в форме единой пиллюли, таблетки, капсулы или для покрытия на более мелких элементах (гранулах), которые можно объединить в единую пероральную композицию, содержащую несколько более мелких элементов.

Композиция с отсроченным высвобождением - пероральная фармацевтическая композиция, полученная для непрерывного высвобождения активного(ых) компонента(ов). Непрерывное высвобождение инициируется в желудке и длится в течение периода по меньшей мере 30 мин. Композиции с отсроченным высвобождением включают композиции с двумя или большим числом слоев, созданных для регулируемого многоступенчатого высвобождения ингредиентов частично в желудке и частично в кишечнике.

% (Процент). Когда % относится к концентрации соединения в растворе, он представляет собой процент массы соединения на массу растворителя, используемого для растворения указанного соединения.

Лечение воспалительных расстройств фокусируется на областях, пораженных воспалением. Такие способы лечения недостаточно эффективны, и в некоторых случаях, таких как остеоартрит, только хирургическая процедура может обеспечить существенное, хотя только временное, облегчение для пациента. В данном изобретении раскрывается, что процессы, происходящие в кишечнике, критически воздействуют на воспалительные расстройства. Такое открытие обеспечивает основу новых и более эффективных способов лечения воспалительных расстройств.

Противовоспалительные композиции и способы по данному изобретению нацелены на кишечник, и конкретнее на тонкую кишку и иммуносистему тонкой кишки. Тетрациклины показаны как пример соединений, применимых для лечения воспалительных расстройств с использованием нового подхода. Помощью направления действия тетрацикличес на кишечник эффективно лечатся воспалительные расстройства в кишечнике и периферических областях.

При пероральном введении соединения тетрациклина всасываются в кровь в желудке и прилегающей части тонкой кишки. Как рассматривается в разделе "Уровень техники", всасывание соединений тетрациклина из желудочно-кишечного тракта в кровь ингибируется на примерно от 85 до 15% пищей и многозарядными катионами металлов. В результате пища и многозарядные катионы повышают удерживание тетрацикличес в кишечнике и снижают уровень тетрацикличес в крови. У людей введение соединения тетрациклина одновременно с белковой пищей снижает уровень тетрациклина в сыворотке до 1,8 мкг/мл и уровень доксициклина до 2,6 мкг/мл от уровня 4,4-4,7 мкг/мл, измеренного у субъектов, не принимающих пищу (Welling, 1977). Введение антацида (гидроксид алюминия-магния) снижает сывороточный уровень доксициклина до 0,45 от 2,7 мкг/мл у субъектов, не принимающих пищу (Depperman, 1989). Ингибирование всасывания тетрацикличес рассматривается как негативное действие пищи и многозарядных катионов на противовоспалительное действие тетрацикличес.

В данном изобретении раскрывается, что неожиданно пища и многозарядные катионы металлов в действительности повышают эффективность тетрацикличес, введенных перорально. Раскрывается, что соли поливалентных металлов можно использовать в композициях и способах по данному изобретению для удерживания тетрацикличес в кишечнике и способствования эффективности противовоспалительного лечения.

Композиции и способы по данному изобретению включают природные тетрациклины и фармацевтически приемлемые соли тетрацикличес.

Композиции по данному изобретению включают одно соединение тетрациклина или смесь соединений тетрациклина.

Композиции по данному изобретению вводят перорально и могут использоваться одни или в сочетании с другими лекарственными средствами.

Соединение тетрациклина, эффективное в данном изобретении, имеет следующие химические свойства: 1) достаточную водорастворимость для проявления действия на клетки в водной среде, например, в концентрации приблизительно 10 мкг/мл; 2) способность образовывать комплексы с многозарядными катионами металлов и 3) его всасывание из желудочно-кишечного тракта ингибируется многоза-

рядным катионом металла по меньшей мере примерно на 15%.

В данном изобретении многозарядные катионы металлов обеспечивают ингибицию всасывания тетрациклинов. Это приводит к накоплению тетрациклинов в кишечнике, и конкретнее в тонкой кишке. Многозарядные катионы металлов также могут действовать совместно с тетрациклинами, воздействуя на клеточный метаболизм. Например, хорошо известно, что катионы кальция играют важную роль во внутреклеточной передаче сигналов, включая участие в сигнальном пути при активации Т-лимфоцитов (Gal-lin, 1999). Также известно, что катионы кальция через чувствительный к кальцию рецептор модулируют пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток кишечника (Herbert, 2004). Кроме того, низкий уровень магния у людей коррелирует с повышенным С-реактивным белком - маркером воспаления (Guerto-Romero, 2002).

Накопление тетрациклинов в кишечнике также можно облегчить использованием энтеральных композиций, в которых предотвращается высвобождение в желудке и соединение тетрациклина высвобождается в тонкой кишке.

В данном изобретении эффективные многозарядные катионы металлов обеспечивают способность (1) образовывать комплекс металл-соединение тетрациклина; (2) ингибировать всасывание тетрациклинов и (3) повышать эффективность противовоспалительного действия тетрациклинов.

В изобретении можно использовать фармакологически приемлемые соли двух- и трехвалентных металлов, такие как хлориды, ацетаты, глюконаты и карбонаты кальция, магния, цинка и железа. Хелатообразующие анионы, такие как цитрат-анион или ЭДТК, снижают концентрацию доступных катионов металла и не должны использоваться в композициях по настоящему изобретению.

Соли поливалентных металлов могут являться частью фармацевтических композиций и/или пищевых продуктов. Суточная доза солей поливалентных металлов в композициях по изобретению должна предпочтительно находиться в пределах рекомендованной суточной нормы (RDA) для данного металла. Существующая RDA, рассчитанная Управлением по контролю за продуктами и лекарствами, для кальция равна 1 г и для магния равна 0,4 г, а для других поливалентных металлов RDA составляет <20 мг. Например, RDA для железа, цинка, марганца и меди составляет 18, 15, 2 и 2 мг соответственно.

Для получения композиций по настоящему изобретению важно учитывать RDA и возможную токсичность избытка металла в ежедневной пище. Из-за достаточно высокой RDA эффективными многозарядными катионами в данном изобретении являются катионы кальция и магния. Предпочтительными анионами являются хлорид-анионы и карбонат-анионы. Наиболее предпочтительным катионом является катион кальция, и наиболее предпочтительными солями в данном изобретении являются карбонат кальция и хлорид кальция. В композиции с кальцием по изобретению можно добавлять соединения других поливалентных металлов.

Наиболее предпочтительные композиции по данному изобретению включают соли кальция и магния. Известно, что пероральные добавки кальция вызывают констipation. Добавление магния в кальций-содержащие пероральные композиции нейтрализует такое действие кальция. В данном изобретении предпочтительное молярное отношение кальция к магнию составляет от примерно 1:1 до примерно 3:1.

Преимущественно тетрациклинкальциевые композиции по настоящему изобретению вводят вместе с пищей.

Кальций является обычным компонентом пищи растительного и животного происхождения. Количество кальция, получаемого с пищей, существенно изменяется. Скорость поглощения кальция зависит от растворимости кальция в желудке. Растворимый кальций всасывается главным образом в желудке. Fordtran, 1966 сообщил, что после потребления пищи с повышенным уровнем растворимого кальция, такой как молоко с пончиком, концентрация растворенного кальция в желудке человека составляет примерно 20-30 мМ и снижается до 3-5 мМ, когда переваренная пища достигает подвздошной кишки. Для сравнения, после съедания стейка концентрация растворенного кальция в желудке человека составляет приблизительно 3-4 мМ и остается на таком уровне, когда пища проходит через тонкую кишку.

Водные композиции, включающие тетрациклин и растворенную(ые) соль(и) поливалентного(ых) металла(ов), не являются предпочтительными в данном изобретении из-за быстрого всасывания катионов металла из раствора в желудке.

В композициях по данному изобретению эффективное количество соли(ей) поливалентного(ых) металла(ов) включает более чем примерно в 10 раз большее молярное количество и предпочтительно примерно в 15 раз большее молярное количество поливалентного(ых) металла(ов), чем молярное количество тетрациклина. Типично предпочтительным верхним пределом такого соотношения является примерно 40-кратное большее молярное количество поливалентного(ых) металла(ов). Дозу поливалентного(ых) металла(ов) выше, чем 40-кратное количество, можно использовать в композициях, содержащих небольшое количество тетрациклина (40-60 мг), для того чтобы обеспечить достаточное количество катионов поливалентного металла в желудке и кишечнике и для того чтобы компенсировать потребление пищи (например, кислых фруктов) или лечебных добавок, содержащих высокий уровень хелатообразующих агентов и другие соединения, усиливающие всасывание тетрациклинов.

В патенте США 2806789 раскрывается, что скорость всасывания тетрациклинов можно увеличить секвестрированием кальция веществом, присутствующим в пище, таким как этилентетрауксусная кислота,

лимонная кислота, аскорбиновая кислота, полифосфорная кислота и пирофосфорные кислоты и соли указанных соединений. Другими хелатообразующими агентами в растениях являются фенолы и полифенолы. Также известно, что фосфаты усиливают всасывание тетрациклинов в кишечнике, вероятно, за счет осаждения взаимодействующих ионов металлов (Somopolinsky, 1972). Другими соединениями, повышающими всасывание тетрациклинов, являются поверхностно-активные вещества.

В композициях по настоящему изобретению соединения, повышающие всасывание тетрациклинов, должны или присутствовать в небольших количествах или не включаться вовсе.

Лечение воспалительных расстройств по настоящему изобретению включает использование природных соединений тетрациклина. Как указано в разделе "Уровень техники", некоторые тетрациклины, такие как тетрациклин и окситетрациклин, более чувствительны к ингибирующему действию многозарядных катионов, чем полусинтетические тетрациклины, такие как миноциклин и доксициклин. Такое свойство делает тетрациклин и окситетрациклин предпочтительными соединениями тетрациклина в данном изобретении. Наиболее предпочтительным соединением является тетрациклин, и наиболее предпочтительной солью является гидрохлорид тетрациклина.

Наиболее предпочтительные соединения тетрациклин, окситетрациклин, а также другое предпочтительное соединение хлортетрациклин имеют более слабое побочное действие по сравнению с полусинтетическими тетрациклинами и химически модифицированными неантимикробными тетрациклинами (СМТ), такими как доксициклин, миноциклин и СМТ-3. Доксициклин, миноциклин и СМТ-3 ингибируют пролиферацию различных типов клеток *in vitro* и *in vivo* (Banack, 1979, Lokeshwar, 1998 и Bendeck, 2002). Эпителиальные клетки кишечника имеют высокую скорость пролиферации. Таким образом, антипролиферативное действие полусинтетических и синтетических тетрациклических может привести к возможному побочному действию, в особенности во время длительной терапии. В испытаниях авторов с клеточной линией клеток кишечника человека CCL-221 доксициклин (5 мкг/мл) ингибировал рост клеток примерно на 60%, в то время как ингибирования роста клеток в случае тетрациклина (5 мкг/мл) не наблюдали. В экспериментах с клетками лимфомы человека Molt-4 доксициклин (5 мкг/мл) ингибировал рост таких клеток примерно на 80%, а тетрациклин (5 мкг/мл) только примерно на 20%.

Кроме того, показано, что длительное лечение миноциклином (в случае акне) вызывает синдром, описываемый как "волчанка, вызванная лекарственным средством".

#### Желудочные композиции.

Желудочные композиции по данному изобретению получают для высвобождения соединения(й) тетрациклина в желудке одновременно с солью(ями) поливалентного(ых) металла(ов).

Предпочтительные желудочные композиции по данному изобретению включают эффективное количество соединения тетрациклина в интервале от примерно 1 до примерно 15 мкмоль на 1 кг массы тела на однократную дозу. Более высокие дозы тетрациклинов являются эффективными, но могут иметь токсичное побочное действие.

Для введения с пищей и без кальциевой добавки или с кальциевой добавкой, но без пищи, предпочтительный интервал соединения(й) тетрациклина составляет от примерно 0,5 до примерно 10 мкмоль на 1 кг массы тела на однократную дозу.

Для введения с пищей и с кальциевой добавкой предпочтительная однократная доза соединения(й) тетрациклина составляет от примерно 2 до примерно 5 мкмоль на 1 кг массы тела. Это соответствует дозе от примерно 67 до примерно 168 мг гидрохлорида тетрациклина на массу тела 70 кг.

Соли поливалентных металлов, используемые в желудочных композициях, должны растворяться в воде при pH, колеблющемся от примерно pH 1 до примерно pH 8,5, и диссоциировать на катионы, способные образовывать комплексы с соединениями тетрациклина. Предпочтительными солями поливалентных металлов являются хлориды. Другие соли, такие как ацетаты и глюконаты, также можно использовать. В композиции с солями кальция или магния можно добавлять фармацевтически приемлемые количества солей цинка и железа и поливалентные металлы как микроэлементы.

Некоторые нерастворимые в воде или слабо (sparsely) растворимые соли или соединения, которые можно использовать в настоящем изобретении, реагируют в кислотной среде желудка с образованием водорастворимых солей. Например, практически нерастворимый в воде карбонат кальция взаимодействует в желудке с HCl и превращается в хорошо растворимый в воде хлорид кальция. Диссоциированный хлорид кальция дает ионы кальция для образования комплекса с соединением тетрациклина как при кислотном pH в желудке, так и при нейтральном или щелочном pH в кишечнике. Примером слаборасторимого в воде соединения, которое можно использовать в изобретении, является оксид магния. Оксид магния соединяется в желудке с водой и образует гидроксид магния, превращаемый в желудке при кислотном pH в хлорид магния.

Примерами солей, неприменимыми в данном изобретении, являются фосфат кальция и полугидрат сульфата кальция. Полугидрат сульфата кальция (сухой гипс) не растворяется в воде. Фосфат кальция может, по меньшей мере, частично раствориться в желудке при кислотном pH, но при нейтральном pH в кишечнике фосфат кальция становится нерастворимым в воде, и он не является эффективным источником ионов кальция. Также известно, что фосфаты промотируют всасывание тетрациклинов в кишечнике.

Желудочные композиции по настоящему изобретению включают соль(и) поливалентного(ых) ме-

тала(ов) в количестве от примерно 10 до примерно 150 мкмоль на 1 кг массы тела на однократную дозу. Такой интервал соответствует, например, 28-420 мг кальция на однократную дозу для 70-кг субъекта. Предпочтительное количество находится в интервале 18-57 мкмоль соли(ей) поливалентного(ых) металла(ов) на 1 кг массы тела на однократную дозу. Это соответствует 50-160 мг кальция на однократную дозу для 70-кг субъекта. Такое количество кальция является безопасным в рамках 1 мг RDA для кальция.

В данном изобретении добавку поливалентного металла можно потреблять как часть композиции с тетрациклином и/или ее можно потреблять как отдельную композицию. При отдельном потреблении добавка поливалентного металла должна употребляться в пределах примерно  $\pm 20$  мин от введения соединения тетрациклина.

В желудочных композициях по настоящему изобретению общая суточная доза металла предпочтительно не должна превышать RDA более чем в 3 раза. Предпочтительнее общая суточная доза металла не должна превышать RDA для данного металла.

В желудочных композициях количество кальция ниже 10 мкмоль/кг/доза, принимаемое вместе с пищей или одно, не вносит существенного вклада в эффективность тетрациклинов.

Примеры желудочных композиций включают пилюли, таблетки или капсулы, включающие: 1) 150 мг гидрохлорида тетрациклина, 300 мг карбоната кальция, 50 мг дигидрата хлорида кальция и 100 мг оксида магния; 2) 80 мг доксициклина, 200 мг карбоната кальция, 50 мг хлорида кальция и 75 мг оксида магния и 3) 40 мг гидрохлорида тетрациклина и 150 мг карбоната кальция, 50 мг хлорида кальция и 75 мг оксида магния.

#### Энтеральные композиции.

Энтеральные композиции по данному изобретению включают композиции с отсроченным высвобождением и композиции с энтеросолюбильным покрытием. Энтеральные композиции широко используются и известны специалистам в данной области техники. Обзор по энтеральным композициям включен в патент США 6887492 (разд. 40), включенном в данное описание в качестве ссылки. Энтеросолюбильные покрытия получают из нетоксичных съедобных полимеров, которые не растворяются в желудочном соке в желудке. Энтеросолюбильные покрытия имеют точку растворения при pH >5 для сопротивления кислотной среде желудка и растворения в ближайшем отделе кишечника.

Энтеральные композиции по данному изобретению доставляют соединение(я) тетрациклина в тонкую кишку вместе с солью(ями) поливалентного(ых) металла(ов). Композиции с тетрациклином, доставленные в кишечник без солей поливалентных металлов, являются менее эффективными по настоящему изобретению.

Предпочтительные энтеральные композиции по настоящему изобретению имеют покрытие из полиметакрилата Eudragit 100-55 (Rohm GmbH, Германия). Покрытие из Eudragit L100-55, по существу, нерастворимо в условиях pH, преобладающего в желудке (pH 2-pH 4), но растворяется при pH выше 5,5, преобладающем в тонкой кишке.

Минимальное эффективное количество соединения тетрациклина в энтеральных композициях с солью(ями) поливалентного(ых) металла(ов) составляет 0,3 мкмоль на 1 кг массы тела на однократную дозу. Преимущественно верхним пределом для соединения тетрациклина является 5 мкмоль на 1 кг массы тела на однократную дозу. Более высокие дозы тетрациклина эффективны, но могут иметь токсичное побочное действие. Предпочтительный интервал составляет от примерно 0,5 до примерно 2,5 мкмоль на 1 кг массы тела. Это соответствует интервалу от примерно 17 до примерно 84 мг гидрохлорида тетрациклина на 70 кг массы тела/доза.

Эффективное количество соли(ей) поливалентного(ых) металла(ов) в энтеральных композициях по настоящему изобретению составляет от примерно 4 до примерно 80 мкмоль на 1 кг массы тела на однократную дозу. Предпочтительное эффективное количество находится в интервале 10-50 мкмоль на 1 кг массы тела на однократную дозу. Такое предпочтительное количество соответствует 28-140 мг кальция на однократную дозу для 70-кг субъекта.

Примеры энтеральных композиций включают пилюли или таблетки, содержащие: 1) 75 мг гидрохлорида тетрациклина, 200 мг карбоната кальция, 50 мг хлорида кальция и 50 мг хлорида магния и 2) 40 мг гидрохлорида тетрациклина и 200 мг карбоната кальция, 50 мг хлорида кальция и 50 мг хлорида магния.

Карбонат кальция практически нерастворим в воде. Однако катионы кальция из карбоната кальция могут солюбилизироваться хелатообразующими соединениями. В испытаниях авторов водная суспензия из 7,5 мг карбоната кальция на мл (75 мМ) полностью солюбилизовалась при pH 7,5 посредством добавления эквимолярного количества натриевой соли ЭДТК или трехкратного молярного избытка цитрата натрия. Таким образом, как и в желудочных композициях, карбонат кальция используют в энтеральных композициях для нейтрализации секвестрирования поливалентных металлов, в особенности компонентами растительной пищи. В энтеральных композициях по данному изобретению карбонат кальция действует как кальций-буферирующее соединение. Возрастание хелатообразующей способности в потребляемой пище нейтрализуется солюбилизованными катионами кальция, полученными из карбоната кальция. Избыточный кальций остается нерастворимым и проходит через кишечник. Дополнительным преимуществом использования карбоната кальция является то, что карбонат-ионы критичны для антибакте-

риальной активности антимикробных пептидов, присутствующих в кишечнике (Dorschner, 2006).

Количество соединения(й) тетрациклина, которое предпочтительно можно использовать в энтеральных композициях в отсутствие поливалентных металлов, составляет от примерно 2 до примерно 8 моль на 1 кг массы тела.

Композиции для высвобождения в желудке и для высвобождения в тонкой кишке по настоящему изобретению можно вводить один, два или три раза в сутки предпочтительно с пищей. При необходимости их можно вводить четыре раза в сутки. Преимущественно при лечении композиции по данному изобретению можно вводить два или три раза в сутки на протяжении первых 4-8 недель лечения с последующим однократным введением на протяжении следующих 3-6 недель в виде поддерживающей дозы. Поддерживающие дозы для 70-кг субъекта составляют для желудочных композиций 50-40 мг соединения тетрациклина и для энтеральных композиций 30-20 мг соединения тетрациклина. Примеры поддерживающих доз приводятся в примерах 4 и 8.

Суточные дозы соединения тетрациклина и схема лечения по настоящему изобретению зависят от тяжести воспаления. Для 70-кг субъекта с запущенным воспалительным расстройством предпочтительная доза составляет >100 мг соединения тетрациклина в желудочной композиции или >60 мг в энтеральной композиции, которую вводят 3 раза в сутки в течение 1 недели и 2 раза в сутки в течение следующих 4-7 недель. Для 70-кг субъекта с умеренным воспалительным расстройством предпочтительная доза для эффективного лечения составляет <100 мг соединения тетрациклина в желудочной композиции или <60 мг в энтеральной композиции, которую вводят 2 раза в сутки в течение 4-6 недель.

В одном воплощении данного изобретения 70-кг субъекту с умеренными розовыми угрями (менее 10 папул-пustул на лице) дают 2 пилюли ежедневно, причем каждая содержит 75 мг соединения тетрациклина в желудочной композиции. В случае тяжелых розовых угрей вводят 2 пилюли ежедневно, причем каждая содержит 160 мг соединения тетрациклина в желудочной композиции.

Композиции по данному изобретению с соединением(ями) тетрациклина можно получить в виде пилюль, таблеток, капсул и других форм фармацевтических композиций. Кроме соединения(ий) тетрациклина и поливалентного(ых) металла(ов) композиции могут включать другие фармацевтически активные соединения и неактивные эксципиенты.

Фармацевтически активные соединения, которые можно включать в качестве активных компонентов в композиции по данному изобретению, включают, например, антибиотики, стероидные и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, иммуносупрессивные лекарственные средства и гормоны. Примеры дополнительных активных соединений включают эритромицин, гидрокортизон, аспирин, циклоспорин, метотрексат и цитокин IL-10.

Другие дополнительные активные соединения включают лечебные добавки, витамины и микроэлементы. Дополнительные активные соединения могут являться частью композиций с одностадийным высвобождением для высвобождения в желудке или в кишечнике или композиций с многостадийным высвобождением, которые высвобождают свои компоненты частично в желудке и частично в кишечнике.

Способы по настоящему изобретению включают введение дополнительных активных компонентов в виде отдельных композиций, которые можно вводить одновременно или в другое время, чем композиции по настоящему изобретению.

Неактивные компоненты композиций по данному изобретению включают эксципиенты, носители, связующие вещества и таблетирующие вещества для промотирования растворения и доставки соединения тетрациклина в тонкую кишку. Композиции по данному изобретению включают хлорид кальция и хлорид магния, добавленные в качестве источника катионов металлов и в качестве веществ, способствующих растворению. Предпочтительно в композиции по данному изобретению добавляют только небольшие количества поверхностно-активных соединений, таких как смачивающие вещества стеарат магния или стеарат кальция (менее примерно 25 мг на дозу). Известно, что поверхностно-активные вещества облегчают всасывание тетрациклинов.

Данное изобретение охватывает способ эффективного применения противовоспалительных лекарственных средств посредством нацеливания на кишечник и иммунную систему кишечника для лечения воспалительных расстройств в периферических областях. Не будучи ограниченным примером, примером нового способа является применение противовоспалительной композиции, включающей тетрациклин(ы) и поливалентный(е) металлы(ы). Противовоспалительное действие композиций тетрациклин-поливалентный металл по данному изобретению проявляется в существенном уменьшении или устранении воспалительных расстройств. Воспалительные расстройства являются одним из наиболее распространенных заболеваний, поражающих человека и популяции животных. Примеры воспалительных заболеваний включают ревматическую атаку, ревматоидный артрит, кожные болезни, включающие различные формы акне и розовых угрей, увеит, а также неаутоиммунные заболевания, такие как колит, и воспалительные расстройства кишечника, в том числе синдром раздраженной толстой кишки и болезнь Крона. Другие примеры воспалительных расстройств имеются в ссылках Gallin, 1999, Hansson, 2005, Wellen, 2005, Karin, 2005, Popovic, 2005, патенте США 7122578 и опубликованной заявке на патент США 2006/0194773.

Композиции и способы по данному изобретению допускают более эффективное лечение воспале-

ния и воспалительных расстройств. Например, у субъектов с артритом и остеоартритом после приема композиции примера 1 (150 мг тетрациклина) в течение 6 недель можно найти существенно ослабленные симптомы заболевания, а также облегчение боли и дискомфорта. У субъектов с воспалением розовыми угрями после 4 недель приема композиции примера 5 может очиститься все лицо от симптомов данного заболевания.

В другом воплощении данного изобретения у субъектов с ревматоидным артритом, принимающих дважды в сутки пилюли, содержащие 150 мг гидрохлорида тетрациклина, описанные в примере 1, существенно смягчаются симптомы заболевания по оценке пациента и лечащего врача, включая отечность и болезненность суставов, скорость оседания эритроцитов и оценку пациентом боли. Подобное благоприятное действие лечения композициями с тетрациклином-поливалентным металлом по настоящему изобретению наблюдают при лечении остеоартрита.

Как другое преимущество, композиции по настоящему изобретению не раздражают желудочно-кишечный тракт. Устранение такого побочного действия имеет место из-за присутствия в композициях по изобретению поливалентных металлов.

Другим преимуществом данного изобретения является то, что композиции с тетрациклинами и пишут принимают одновременно. Это вносит вклад в отсутствие раздражения желудочно-кишечного тракта. Также нет необходимости ждать один или два часа между едой и приемом тетрациклических. Это особенно удобно в утренние часы. При необходимости композиции по изобретению можно вводить с пищей. Гибкость схемы приема по данному изобретению повышает согласие пациента с лечением.

Длительное применение антибиотиков изменяет микрофлору желудочно-кишечного тракта. Такое побочное действие минимизируется при лечении по настоящему изобретению. Присутствие поливалентных металлов, в особенности кальция и магния, уменьшает антибактериальное действие тетрациклических на комменсальную бактерию в кишечнике. Для некоторых бактерий тетрациклин более чем в 30 раз менее эффективен в присутствии солей кальция и магния (D'Amato, 1975). В присутствии кальция и магния субантимикробные концентрации тетрациклина для чувствительных штаммов бактерий значительно выше, чем прогнозированные, например, в патентах США 7008631 и 7014858.

Кроме того, композиции и способы по настоящему изобретению включают использование ментола. В данном описании раскрывается, что ментол смягчает побочное действие, такое как избыточные газы в желудочно-кишечном тракте и метеоризм, наблюдаемые у некоторых субъектов, принимающих композиции по данному изобретению. Ментол является известным ветрогонным средством. В новом применении ментол используется в данном изобретении для предотвращения образования газов в кишечнике. Минимальное эффективное количество ментола равно 3 мг на однократную дозу в сутки, и его количество находится в интервале от примерно 4 мг до примерно 8 мг/доза/сутки. Ментол может являться частью композиций по данному изобретению или вводиться независимо в виде отдельной композиции. Ментол также можно применять для облегчения дискомфорта, связанного с газами и метеоризмом, вызванными различными средствами и способами лечения, не ограничиваясь композициями и способами лечения по данному изобретению.

Не ограничиваясь предполагаемым механизмом постулируется, что терапевтическое действие, которое тетрациклины оказывают на воспалительные расстройства в периферических областях, осуществляется посредством воздействия тетрациклических на взаимодействие иммунной системы кишечника с компонентами пищи и/или бактериями. Предполагается, что противовоспалительное действие соединения(ий) тетрациклина влияет на функцию специфических лейкоцитов и действующих с ними клеток иммунной системы кишечника.

Известно, что компоненты пищи и бактерии составляют антигенную нагрузку на кишечник. Последствия перорального введения антигенов включают развитие системной и/или локальной иммунологической толерантности в отношении опасного антигена (пероральная толерантность). При пероральной толерантности клеточно-опосредованные и гуморальные (IgE, IgG и IgM) реакции становятся толерантными. В испытаниях на пероральную толерантность и аутоиммунные расстройства вводили перорально избыточные количества антигенов белков, таких как коллаген и овальбумин. Результаты таких испытаний показали только небольшое подавление аутоиммунных заболеваний млекопитающих, включая артрит, диабет типа I и модели болезни Альцгеймера (Worbs, 2006, Faria, 2005; Toussirrot, 2002; патент США 6010722). В настоящее время на практике нет терапии, основанной на таких результатах.

В настоящем изобретении раскрывается еще один феномен, вызванный пищей. Длительное избыточное потребление некоторых пищевых компонентов не является лечебным, а может привести к противовоспалительным изменениям. Это можно наблюдать, например, у людей, страдающих от воспалительных розовых угрей. У человека с повседневным пищевым рационом, включающим примерно 150 г томатной пасты, после 3 недель такого питания развивается хроническая чувствительность к продуктам с томатами. В другом примере двухмесячное избыточное потребление кофе (до 6 чашек в день) делает этого человека чувствительным к кофе. В обоих случаях приобретенная чувствительность проявляется как воспалительные изменения на коже в форме папул и пустул в ответ на потребление провоцирующего продукта, такого как томатные продукты или кофе. Такие наблюдения ставят под вопрос преимущество длительного введения и введения в избыточных количествах коллагена и овальбумина. В настоящем

изобретении раскрывается, что воспалительные изменения, вызываемые пищей, можно блокировать композициями с тетрациклинами и преимущественно композициями с тетрациклинами и поливалентными металлами. Суточная доза для блокирования вызываемых пищей розовых угрей составляет 50-150 мг тетрациклина или доксициклина в композициях, включающих кальций и магний (примеры 1-3 и 5-7).

В данном описании раскрывается, что соединение(я) тетрациклина блокирует(ют) патологическую реакцию иммунной системы кишечника на пищевой коллаген, и в результате это облегчает воспалительные расстройства в периферических областях. Действие тетрациклинов, раскрытое в данном изобретении, можно описать как индукцию толерантности иммунной системы кишечника к противовоспалительным компонентам пищи у субъектов с воспалительным расстройством. В данном описании также раскрывается, что воспалительные расстройства с патологическими симптомами в периферических областях фактически являются расстройствами иммунной системы кишечника и должны лечиться как таковые. По такому механизму различные патологические агенты и микроорганизмы, обнаруженные в воспаленных периферических областях, являются вторичными факторами, которые вносят вклад в воспалительное расстройство. Лечение, фокусируемое на периферических областях, может облегчить, но не подавить существенно или вылечить от расстройства, на которое критически влияет иммунная система кишечника.

Иммунологическая активность кишечника часто недооценивается. Но кишечник является в организме органом с наибольшей лимфоидной тканью. Кишечник человека содержит 10 лимфоидных клеток на 1 м (Faria, 2005). Лимфоидная ткань кишечника локализуется в пейеровых бляшках и мезентериальной железе, и специфические лейкоциты локализуются в стенке кишечника. Патологическая реакция иммунной системы кишечника на некоторые компоненты пищи может привести к ускоренному накоплению активированных В- и/или Т-клеток и повышению уровня IgG, IgE и/или IgM в крови и в областях-мишенях, например коже при розовых угрях или суставах при ревматоидном артрите. У здоровых субъектов небольшое патологическое изменение, вызванное УФ на коже или бактериальной инфекцией в суставах, вызывает нормальную иммунную реакцию, и изменение снимается. У субъектов со сверхреактивной иммунной системой, как при розовых угрях или ревматоидном артрите, подобное изменение ведет к повышенному накоплению лейкоцитов, опуханию и другим симптомам воспаления в пораженных областях. Лечение антибиотиками может принести некоторое облегчение субъекту за счет смягчения воспалительных процессов в месте воспаления. Однако в силу глубинной причины воспаления сверхреактивную иммунную систему можно эффективно лечить, намечая мишенью противовоспалительных соединений, таких как тетрациклины, кишечник.

Регулирующая роль кишечника при воспалении объясняет отсутствие успеха при испытаниях с целью повышения эффективности тетрациклических посредством замены перорального введения внутривенной инъекцией, как в испытаниях, описанных Pillemeyer, 2003 и St. Clair, 2001. Как показано в разделе "Уровень техники", внутривенное введение тетрациклических является часто рекомендуемым способом доставки таких лекарственных средств, как противовоспалительные лекарственные средства. Другой пример дается в патенте США 5919775 (колонка 10, разд. 10). Внутривенная инъекция существенно ограничивает воздействие кишечника на тетрациклины и, таким образом, согласно настоящему изобретению уменьшает противовоспалительное действие таких лекарственных средств. Недостаточное понимание патогенеза воспалительных расстройств препятствует разработке более эффективных противовоспалительных терапий и подвергает пациентов необоснованным способам лечения.

В данном изобретении описывается противовоспалительное действие тетрациклических. Оно не связано с применением указанных соединений при лечении инфекционных расстройств, вызванных бактериями и микроорганизмами. Лечение инфекционных расстройств тетрациклическами может требовать или перорального, или внутривенного введения тетрациклических без совместного введения композиции с поливалентным металлом.

### Примеры

Желудочные и энтеральные композиции по изобретению в форме пиллюль, описанные в примерах, вводят 2-3 раза в день предпочтительно с пищей (завтрак, ленч и обед). После 4-8 недель введения таких композиций воспалительные расстройства существенно смягчаются.

Компоненты композиций, описанных ниже в примерах, объединяют в форме пиллюль согласно предписаниям US FDA. Компоненты качества NF, USP получают от Spectrum, Gardena, CA; Eudragit L100 55 получают от Rhom GmbH, KG, Darmstadt, Германия. На энтеральные композиции в форме пиллюль нанесены покрытия с использованием 3 мг Eudragit L100 55 на 1 см<sup>2</sup> поверхности пиллюли.

Пример 1. Желудочная композиция в форме пиллюль: 150 мг гидрохлорида тетрациклина, 300 мг CaCO<sub>3</sub>, 50 мг дигидрата CaCl<sub>2</sub>, 100 мг оксида магния, 5 мг кроскармеллозы, 15 мг стеариновой кислоты, 5 мг стеарат магния.

Пример 2. Желудочная композиция в форме пиллюль: 80 мг гликата доксициклина, 200 мг CaCO<sub>3</sub>, 50 мг дигидрата CaCl<sub>2</sub>, 75 мг оксида магния, 5 мг кроскармеллозы, 15 мг стеариновой кислоты, 5 мг стеарата магния.

Пример 3. Желудочная композиция в форме пиллюль: 50 мг гликата доксициклина, 150 мг карбоната кальция, 50 мг дигидрата CaCl<sub>2</sub>, 75 мг оксида магния, 5 мг кроскармеллозы, 15 мг стеариновой кислоты,

5 мг стеарата магния.

Пример 4. Желудочная поддерживающая композиция в форме пилюль: 40 мг гидрохlorида тетрациклина, 150 мг карбоната кальция, 50 мг дигидрата  $\text{CaCl}_2$ , 75 мг оксида магния, 5 мг кроскармеллозы, 15 мг стеариновой кислоты, 5 мг стеарата магния.

Пример 5. Энтеральная композиция в форме пилюль: 75 мг гидрохlorида тетрациклина, 200 мг  $\text{CaCO}_3$ , 50 мг дигидрата  $\text{CaCl}_2$ , 50 мг хлорида магния, 50 мг микрокристаллической целлюлозы, 4 мг кроскармеллозы, 12 мг стеариновой кислоты, 4 мг стеарата магния.

Пример 6. Энтеральная композиция в форме пилюль: 40 мг гидрохlorида тетрациклина, 200 мг  $\text{CaCO}_3$ , 50 мг дигидрата  $\text{CaCl}_2$ , 50 мг хлорида магния, 85 мг микрокристаллической целлюлозы, 4 мг кроскармеллозы, 12 мг стеариновой кислоты, 4 мг стеарата магния.

Пример 7. Энтеральная композиция в форме пилюль: 40 мг гликлата доксициклина, 200 мг  $\text{CaCO}_3$ , 50 мг дигидрата  $\text{CaCl}_2$ , 50 мг хлорида магния, 85 мг микрокристаллической целлюлозы, 4 мг кроскармеллозы, 12 мг стеариновой кислоты, 4 мг стеарата магния.

Пример 8. Энтеральная поддерживающая композиция в форме пилюль: 30 мг гидрохlorида тетрациклина, 200 мг  $\text{CaCO}_3$ , 50 мг дигидрата  $\text{CaCl}_2$ , 50 мг хлорида магния, 50 мг микрокристаллической целлюлозы, 4 мг кроскармеллозы, 12 мг стеариновой кислоты, 4 мг стеарата магния.

#### Ссылки.

- Agwu K.N., MacGowan A., Pharmacokinetics and Parmacodynamics of the Tetracyclines Including Glycylcyclines, *J. Antimicrob. Chemother.*, 58, 256-265, 2006.
- Amin R.A. et al., A Novel mechanism of Action of Tetracyclines: Effects on Nitric Oxide Synthases, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93, 14014-14019, 1996.
- Banack G. and Forsgren, Antibiotics and Suppression of Lymphocyte Function in Vitro, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 16, 554-560, 1979.
- Bikowski J.B., Subantimicrobial Dose of Doxycycline for Acne and Rosacea, *SkinMed*, 2, 234-245, 2003.
- Bendeck M.P. et al., Doxycycline Modulates Smooth Muscle Cell Growth, Migration, and Matrix Remodeling after Arterial Injury, *Am. J. Pathol.*, 160, 1089-1095.
- Chopra I. and Roberts M., Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance, *Microb. Molec. Biol. Rev.*, 65, 232-260, 2001.
- D'Amato R.F. et al., Effect of Calcium and Magnesium on the Susceptibility of Pseudomonas Species to tetracycline, Gentamycin, Polymyxin b, and Carbenicilin, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 7, 596-600, 1975.
- Day R.O. et al., eds. *Antirheumatic Therapy: Actions and Outcomes*, Birkhauser Verlag, 2005, Basel, Switzerland.
- DelRosso J.Q., A Status report on the Use of Subantimicrobial-Dose Doxycycline: A Review of the Biologic and Antimicrobial Effects of Tetracyclines, *Cutis*, 74, 118-122, 2004.
- Deppermann et al., Influence of Ranitidine, Piperazine, and Aluminum Magnesium Hydroxide on the Bioavailability of Various Antibiotics, *Antimicrob. Agents and Chemother.*, 33, 1901 B 1907, 1989.
- Dorschner R.A. et al., The Mammalian Ionic Environment Dictates Microbial Susceptibility to Antimicrobial Defense Peptides, *FASEB J.*, 20, 35-42, 2006.
- Dreno B. et al., European Recommendation on the Oral Antibiotics for Acne, *Eur. J. Dermatol.*, 14, 391-399, 2004.
- Dougherty J.M. et al., The Role of Tetracycline in Chronic Blepharitis, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 32, 2970-2975, 1991.
- Faria A.M. and Weiner H.L., Oral Tolerance, *Immunol. Rev.*, 206, 232-259, 2005.
- Fordtran J.S. and Locklear T.W., Ionic Constituents and Osmolality of Gastric and Small-Intestinal Fluids after Eating, *New Series*, 11, 503-521, 1966.
- Gallin J.I. et al., eds, *Inflammation, Basic Principles and Clinical Correlates*, 3<sup>rd</sup> ed., 1999. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Golub L.M. et al., Tetracyclines Inhibit Connective Tissue Breakdown by Multiple Non-Antimicrobial Mechanisms, *Adv. Dent. Res.*, 12, 12-26, 1998.
- Golub L.M. et al., Can Systemic Diseases Co-induce (Not Just Exacerbate) Periodontitis? A Hypothetical Two-hit Model, *J. Dent. Res.*, 85, 102-105, 2006.
- Guerrero-Romero F. and Rodrigues-Moran M., Relationship Between Serum Magnesium Levels and C-reactive Protein concentration, *Int. J. Obesity*, 26, 469-474, 2002.
- Hansson G. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N. Engl. J. Med.*, 352, 1685-1689, 2005.
- Herbert S.C. et al., Functions and Roles of the Extracellular  $\text{Ca}^{2+}$ -sensing Receptor in the Gastrointestinal Tract, *Cell calcium*, 35, 239-247, 2004.
- Joosten L.A. et al., IL-32, A Proinflammatory Cytokine in Rheumatoid Arthritis, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 103, 3298-3303, 2006.
- Karin M. and Greten F. NF- $\kappa$ B: Linking Inflammation and Immunity to Cancer Development and Progression. *Nature Rev. Immunol.*, 5, 749-759, 2005.
- Krakauer T. and Buckley M., Doxycycline Is Anti-Inflammatory and Inhibits Staphylococcal Exotoxin-

- Induced Cytokines and Chemokines, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 47, 3630-3633, 2003.
- Kuzin I.I. et al., Tetracyclines Inhibit Activated B Cell Function, *Intern. Immunol.*, 12, 921-931, 2001.
- Leyden J.J., Absorption of Minocycline Hydrochloride and Tetracycline Hydrochloride, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 12, 308-312, 1985.
- Lokeswar B.L. et al., Potential Application of Chemically Modified Non-Antimicrobial Tetracycline (CMT-3) Against Metastatic Prostate Cancer, *Adv. Dent. Res.*, 12, 97-102, 1998.
- Lucas S.M. et al. The Role of Inflammation in CNS Injury and Disease, *Brit. J. Pharmacol.*, 147, S232-S240.
- Орапеа, NDA 050805, [www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov).
- Орапеа, Предписания.
- Pelletier J.P. et al., Most Recent Developments in Strategies to Reduce the Progression of Structural Changes in Osteoarthritis, *Arthritis Res. Ther.*, 206, 8, 2006 ([arthritis-research.com/content/8/2/206](http://arthritis-research.com/content/8/2/206)).
- Petersen et al., In Vitro and In Vivo Antibacterial Activities of a Novel Glycylglycine, the 9-t-Butylglycylamido Derivative of Minocycline (GAR-936), *Antimicrob. Agents Chemother.*, 43, 738-74, 1999.
- Pillemenr S. et al., Pilot Clinical trial of Intravenous Doxycycline Versus Placebo for Rheumatoid Arthritis, *J. Rheumatol.*, 30, 41-43, 2003.
- Popovic N. et al., Inhibition of Autoimmune Encephalomyelitis by a Tetracycline, *Ann. Neurol.*, 51, 215-223, 2005.
- Roberts M.C., Tetracycline Therapy: Update, *Clin. Infect. Dis.*, 36, 462-467, 2003.
- Sapadin A.N. and Fleischmajer R., Tetracyclines: Nonantibiotic Properties and their Clinical Implications, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 54, 258-265, 2006.
- Skinner M. at al., Tetracycline in the Treatment of Rheumatoid Arthritis, *Arthritis Rheum.*, 14, 727-732, 1971.
- Sompolinsky D. and Samra Z., Influence of Magnesium and Manganese on Some Biological and Physical Properties of Tetracycline, *J. Bacteriol.*, 110, 468-476, 1972.
- St. Clair E.W. et al., The Effects of Intravenous Doxycycline Therapy for Rheumatoid Arthritis, *Arthritis. Rheum.*, 44, 1043-1047, 2001.
- Stone M. et al., Should Tetracycline Treatment Be Used More Extensively for Rheumatoid Arthritis? Metaanalysis Demonstrate Clinical Benefit with Reduction in Disease Activity, *J. Rheumatol.*, 30, 2112-2022, 2003.
- Toussirot E.A., Oral Tolerance in the Treatment of Rheumatoid Arthritis, *Drug Infamm. Allergy*, 1, 45-52, 2002.
- Вибрамицин, <http://dailymed.nlm.nih.gov>.
- Webster G.F. et al., Suppression of Polymorphonuclear Leukocyte Chemotactic Factor production in Propionobacterium acnes by Subminimal Inhibitory Concentrations of Tetracycline, Ampicillin, Minocycline, and Erythromycin, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 21, 770-772, 1982.
- Weinberg M.A., New Applications of Doxycycline Hyclate in Medicine and Dentistry, *US Pharmacist*, 29, 04, 2004, <http://uspharmacist.com>.
- Welling P.G., Koch P.A., Curtis C.L. and Craig W.A., Bioavailability of Tetracycline and Doxycycline in fasted and Nonfasted Subjects, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 11, 462-469, 1976.
- Wellen K.E. and Hotamisgil G. Inflammation, Stress, and Diabetes, *J. Clin. Invest.*, 115, 1111-1119, 2005.
- Worbs T. et al., Oral Tolerance Originates in the Intestinal Immune System and Relies on the Antigen Carriage by Dendritic Cells, *J. Exp. Med.*, 203, 519-527, 2006.
- Wyeth Pharmaceuticals, UK, Minocin MR, SPC; 2005, <http://emc.medicines.org.uk>.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- Фармацевтическая композиция для лечения воспалительных расстройств в периферической(их) области(ях) для перорального введения, состоящая из одного или более природных соединений тетрациклина и одного или более эффективных ингибиторов всасывания соединения тетрациклина, в которой ингибитор всасывания соединения тетрациклина включает один или более нетоксичных поливалентных металлов в форме солей или соединений, которые в желудке или кишечнике могут превратиться в соли, причем молярное отношение поливалентного(ых) металла(ов) к соединениям тетрациклина составляет примерно от 10 до 75 к 1.
- Композиция по п.1, в которой молярное отношение поливалентного(ых) металла(ов) к соединениям тетрациклина составляет примерно от 15 до 40 к 1.
- Композиция по п.1, в которой поливалентные металлы представляют собой кальций, магний и сочетания.
- Композиция по п.1, которая дополнительно включает нетоксическое количество железа, цинка и их сочетания.
- Композиция по п.1, которая дополнительно включает фармацевтически активные компоненты, выбранные из антибиотиков, стероидного противовоспалительного соединения(й), нестероидного проти-

вовоспалительного соединения(ий), гормонов, лечебных добавок, витаминов, микроэлементов, ментола и их сочетаний.

6. Композиция по п.1, которая выполнена в форме желудочной или энтеральной композиции.

7. Способ лечения воспалительных расстройств в периферической(их) области(ях), включающий введение фармацевтической композиции по пп.1 и 6.

8. Способ по п.7, где расстройства выбраны из ревматической атаки, ревматоидного артрита, акне, розовых угрей, увеита, колита, синдрома воспаленной толстой кишки и болезни Крона.



Евразийская патентная организация, ЕАПО

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2

---