



(51) МПК  
*A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 31/65* (2006.01)  
*A61K 9/10* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

*A61K 9/00* (2006.01); *A61K 9/10* (2017.02); *A61K 31/65* (2017.02)

(21)(22) Заявка: 2015122786, 08.11.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 08.11.2013

Дата регистрации:  
 21.12.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
 27.11.2012 PT 106679

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2017 Бюл. № 1

(45) Опубликовано: 21.12.2017 Бюл. № 36

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
 национальной фазе: 29.06.2015

(86) Заявка РСТ:  
 GB 2013/052939 (08.11.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:  
 WO 2014/083311 (05.06.2014)

Адрес для переписки:  
 191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(72) Автор(ы):

САЛМАН Мохаммад (US),  
 ЭНДЖЕЛ Артуро (US),  
 СВАМИНАТАН Виджайя (US)

(73) Патентообладатель(и):

ХОВИОНЕ САЙЕНТИА ЛИМИТЕД (IE)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
 о поиске: US 2012/0093876 A1, 19.04.2012. US  
 2008/0188446 A1, 07.08.2008. WO 2009/134875  
 A2, 05.11.2009. EA 002985 B1, 26.12.2002. GB  
 769274, 06.03.1957.

(54) Тетрациклиновые композиции для местного применения, их получение и применение

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области фармацевтики, в частности к местной суспензионной композиции, которая включает тетрациклин, жидкую среду и полимерный гелеобразующий агент, и к способу лечения инфекции или воспаления, в том числе офтальмологического заболевания, включающему введение местной суспензионной композиции. Композиция характеризуется тем, что тетрациклин может находиться в форме его фармацевтически приемлемых солей, гидратов или полиморфов и в композиции находится в

суспензированной форме, жидкая среда выбрана таким образом, что она не растворяет или по существу минимально растворяет тетрациклин, гелеобразующий агент представляет собой полимерный углеводородный гелеобразующий агент. Предпочтительно, тетрациклин имеет размер частицы, равный или менее примерно 20 мкм. Группа изобретений может применяться для лечения дерматологических, офтальмологических и неврологических заболеваний. 3 н. и 39 з.п. ф-лы, 2 пр., 4 табл.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 31/65* (2006.01)  
*A61K 9/10* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 9/00 (2006.01); A61K 9/10 (2017.02); A61K 31/65 (2017.02)*(21)(22) Application: **2015122786, 08.11.2013**(24) Effective date for property rights:  
**08.11.2013**Registration date:  
**21.12.2017**

Priority:

(30) Convention priority:  
**27.11.2012 PT 106679**(43) Application published: **10.01.2017** Bull. № 1(45) Date of publication: **21.12.2017** Bull. № 36(85) Commencement of national phase: **29.06.2015**(86) PCT application:  
**GB 2013/052939 (08.11.2013)**(87) PCT publication:  
**WO 2014/083311 (05.06.2014)**Mail address:  
**191036, Sankt-Peterburg, a/ya 24, "NEVINPAT"**

(72) Inventor(s):

**SALMAN Mohammad (US),  
ANGEL Arturo (US),  
SWAMINATHAN Vijaya (US)**

(73) Proprietor(s):

**KHOVIONE SAJENTIA LIMITED (IE)**(54) **TETRACYCLIN COMPOSITIONS FOR TOPICAL APPLICATION, THEIR PRODUCTION AND APPLICATION**

(57) Abstract:

FIELD: pharmacology.

SUBSTANCE: group of inventions refers to a local suspension composition that includes tetracycline, a liquid medium, and a polymeric gelling agent, and to a method for treatment of an infection or inflammation, including an ophthalmic disease, comprising administering ration of a topical suspension composition. The composition is characterized by tetracycline being in the form of its pharmaceutically

acceptable salts, hydrates or polymorphs and is in suspended form in the composition, the liquid medium is selected so that it does not dissolve or substantially dissolve tetracycline, the gelling agent is a polymeric hydrocarbon gelling agent. Preferably, tetracycline has a particle size equal to or less than about 20 microns.

EFFECT: treatment of dermatological, ophthalmic and neurological diseases.

42 cl, 2 ex, 4 tbl

## ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Это изобретение относится, главным образом, к фармацевтической композиции и способу ее получения и применения в лечении различных заболеваний. Более конкретно, изобретение относится к стабильной композиции соединений тетрациклинового ряда, в частности миноциклина, и к введению композиции для местного применения в лечении инфекций или воспаления и для лечения дерматологических, офтальмологических или неврологических заболеваний.

## ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Акне представляет собой одно из самых распространенных заболеваний, наблюдаемых в дерматологической клинической практике. Оно затрагивает почти всех подростков и в некоторой степени молодежь. Как предполагает Anthony Mancini, воздействия акне не ограничиваются кожей - поражения акне среди подростков и молодежи обычно происходит в период повышенной эмоциональной чувствительности и может способствовать значительному психологическому стрессу, депрессии и даже повышенному риску самоубийств (Anthony Mancini; Incidence, prevalence, and pathophysiology of acne; Johns Hopkins Adv Stud Med, volume 8 (4), 100-105 (2008)).

В течение последних примерно тридцати лет миноциклин был одним из наиболее широко назначаемых пероральных антибиотиков для лечения акне. Он был впервые представлен в США более тридцати лет назад и был доступен в различных лекарственных формах, таких как капсулы, таблетки, лиофилизированный порошок для инъекции и суспензия (в настоящее время снято с производства). Миноциклин также изготавливали в виде порошка с пролонгированным высвобождением (PLGA (сополимер молочной и гликолевой кислот) микросферы) для лечения периодонтальных заболеваний. В Великобритании миноциклин гидрохлорид также имеется в продаже в виде гелевой композиции (Dentomycin gel) для применения при периодонтальном заболевании.

Миноциклин имеет уникальный профиль биологической активности: он имеет как антибактериальные, так и противовоспалительные свойства. Впервые он был выпущен на рынок как антибиотик широкого спектра действия для различных инфекционных заболеваний. Кроме антибактериальной активности, миноциклин также был исследован в отношении новых показаний, таких как его применение при неврологических заболеваниях в качестве возможного нейрозащитного средства и при офтальмологических заболеваниях. Однако миноциклин также был связан с некоторыми нежелательными побочными эффектами, особенно при продолжительном применении и в высоких дозах. Две недавние обзорные статьи представляют подробное описание эффективности и нежелательных побочных эффектов миноциклина при клиническом использовании.

Leon Kircik (J of Drugs in Dermatology, Nov 2010) рассмотрел и сравнил эффективность и безопасность миноциклина и доксициклина у пациентов с воспалительным акне в степени от умеренной до тяжелой.

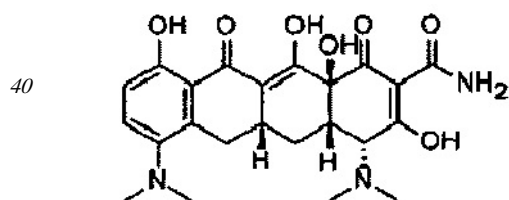
Falk Ochsendorf (Minocycline in Acne Vulgaris - Benefits and Risks, Falk Ochsendorf, American J Clinical Dermatology, 2010) отмечает, что по сравнению с первым поколением тетрациклинов, миноциклин имеет лучший фармакокинетический профиль у человека (практически со 100% пероральной биодоступностью), а по сравнению с доксициклином, он не является фототоксическим. Тем не менее, автор предполагает, что по сравнению с другими тетрациклинами миноциклин имеет повышенный риск развития тяжелых нежелательных побочных эффектов: например, он может вызывать аллергические реакции, влияющие на печень, легкие, почки или многие органы (Медикаментозная

аллергия с эозинофилией и синдром лекарственной гиперчувствительности) в первые недели лечения и, при длительном лечении, может вызывать аутоиммунные реакции (системную красную волчанку, аутоиммунный гепатит). Кроме того, сообщается, что симптомы ЦНС, такие как головокружение чаще сопровождают миноциклин, по сравнению с другими тетрациклинами. Длительное лечение миноциклином также может вызвать гиперпигментацию кожи или других органов. Также имеет место устойчивость *P. acnes* к миноциклину, в зависимости характера предписаний. Автор делает вывод, что с учетом эффективности миноциклина (при пероральном введении), профиля его нежелательных побочных эффектов (при системном воздействии), резистентности, цены и альтернатив, миноциклин не считается больше антибактериальным препаратом первой линии в лечении акне.

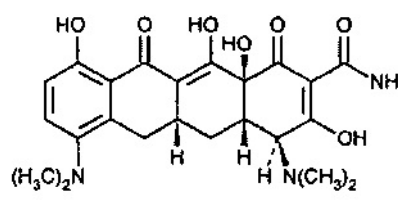
Было высказано предположение, что миноциклин при повторяющемся пероральном введении накапливается в структурах кожи и таким образом осуществляет свою антибактериальную и противовоспалительную активность. Продолжительность лечения и доза ограничены возможными нежелательными побочными эффектами, как описано выше. Очевидно, что эти нежелательные побочные эффекты непосредственно связаны с его системным воздействием. Системное воздействие представляет собой фактор, ограничивающий дозу и продолжительность в лечении акне.

Авторы изобретения приняли во внимание, что для лечения акне желательно иметь композицию миноциклина для местного применения по следующим причинам: во-первых, это позволит осуществлять направленную доставку миноциклина в место заболевания, где он требуется и, во-вторых, что более важно, местное введение значительно снизит (или возможно исключит) системное воздействие миноциклина. Разумно ожидать, что уменьшенное системное воздействие миноциклина приведет к минимизации его побочных эффектов, обеспечит возможность длительной терапии (более 12 недель, которые обычно предписаны при пероральном лечении) и уменьшит некоторые противопоказания, связанные в настоящее время с пероральными композициями.

До сих пор не сообщалось ни о каких имеющихся в продаже успешных композициях миноциклина для местного применения при лечении акне. Основной проблемой в разработке местной композиции миноциклина является его химическая природа: он неустойчив в форме раствора, а также чувствителен к влажности, температуре и свету. Самая часто обнаруживаемая примесь образуется в результате эпимеризации миноциклина по С-4, приводящей к образованию стереоизомера миноциклина - 4-эпиминоциклина - родственного миноциклину вещества, упоминаемого в США и Европейской фармакопеех с определенными ограничениями. Структуры 4-эпиминоциклина и миноциклина представлены ниже:



4-эпиминоциклин



МИНОЦИКЛИН

45 Следовательно, невозможно приготовить местную композицию, которая содержит миноциклин в стабильной солиублизированной форме. Периодонтальный местный миноциклиновый гель (гель Дентомицин; 1% миноциклиновый гель, в клиническом применении в Великобритании) должен храниться при температуре холодильного

хранения, вероятно из-за проблем со стабильностью. Ниже представлено краткое описание уровня техники в этой области.

В патентной заявке US 2008/0188446 A1 (и ссылок, указанных в ней) кратко описывается предшествующий уровень техники в данной области и делается вывод, что ни в одной из прошлых попыток в достаточной мере не рассматривалась стабильность тетрациклина и не было предложено стабильной местной композиции для этого класса соединений. В US 2008/0188446 A1 описана композиция миноциклина и доксициклина, включающая циклометикон, ST-Elastomer 10 и изопропилмиристат. В то время как эта композиция может обеспечить некоторую устойчивость API (активный фармацевтический ингредиент), она содержит изопропилмиристат, известное комедогенное вещество, что ограничивает его пользу в лечении акне.

В WO 2011/039637 A2 и патентной заявке US 2010/0310476 A1 описан детально разработанный метод и сложные компоненты для композиции тетрациклинов в виде пены. Композиция в виде пены, как заявлено в вышеуказанных заявках, обладая некоторой стабильностью, может не доставлять подходящее количество активного вещества в место применения во время лечения. Для этого также требуется дополнительное усложнение, чтобы доставлять лекарственную композицию с использованием пенного насоса. Аналогично, в US 2011/0281827 A1 и US 2012/0087872 A1 требуется использование насоса для доставки пенной композиции.

В патентной заявке US 2012/0093876 A1 описаны суспензионные композиции миноциклин гидрохлорида в масле и в вазелине для офтальмологического применения. Сделан вывод, что миноциклина гидрохлорид в масляной суспензии является нестабильным через два месяца с изменением цвета. Тем не менее, суспензия на основе вазелиновой мази считалась этими исследователями достаточно стабильной для дальнейшего исследования. Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что миноциклин действительно может быть стабилизирован, например композиция суспензионного масляного геля (подробности которой более полно описаны ниже) является достаточно стабильной при температурах окружающей среды в течение одного года проведения испытания на стабильность.

Авторы изобретения приняли во внимание, что сохраняется потребность медицины в стабильной, практичной, коммерчески осуществимой и легкой в изготовлении и применении местной композиции соединений тетрациклинового ряда, особенно, но не исключительно, содержащей миноциклин и доксициклин, и, в частности, содержащей миноциклин, которую можно вводить пациенту, нуждающемуся в лечении инфекций или воспаления, и для лечения дерматологического, офтальмологического или неврологического заболевания.

#### КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Один общий аспект изобретения относится к местной суспензионной композиции, содержащей тетрациклин, жидкую среду и полимерный гелеобразующий агент. Тетрациклин может находиться в форме его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или полиморфа и в композиции находится в суспендированном виде. Жидкую среду выбирают таким образом, чтобы она не растворяла или по существу минимально растворяла тетрациклин. Гелеобразующий агент предпочтительно представляет собой полимерный углеводородный гелеобразующий агент. Тетрациклин предпочтительно имеет размер частиц (D90), меньше или равный примерно 20 мкм.

Жидкая среда, которая не растворяет или по существу минимально растворяет тетрациклин, представляет собой соответственно такую среду, которая приводит к растворению в этой среде менее чем 5% активного тетрациклинового ингредиента при

комнатной температуре через 2 часа, при измерении с помощью ВЭЖХ.

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении предлагается местная суспензионная композиция, содержащая:

тетрациклин или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или полиморф в суспендированной форме в композиции;

жидкую среду, которая не растворяет или по существу минимально растворяет тетрациклин; и

полимерный углеводородный гелеобразующий агент.

Предпочтительно, размер частиц тетрациклина меньше или равен 20 мкм.

В другом аспекте изобретения предлагается местная суспензионная композиция миноциклина для лечения субъекта, страдающего от обычных угрей, состоящая по существу из фармацевтически эффективного количества миноциклина, гидрофобной жидкой среды, которая не растворяет или минимально растворяет тетрациклин, и полимерного углеводородного гелеобразующего агента для загущения композиции, где:

гидрофобная жидкая среда характеризуется как (а) приводящая к растворению в этой среде менее 5% тетрациклинового активного ингредиента при комнатной температуре через 2 часа, при определении с помощью ВЭЖХ, и/или (б) приводит к образованию менее чем 4% 4-эпиминоциклина (когда в качестве активного ингредиента используется миноциклин) при хранении в течение 1 месяца при комнатной температуре, при определении с помощью ВЭЖХ.

В другом аспекте изобретения предложена местная суспензионная композиция, содержащая:

тетрациклин или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или полиморфы в суспендированной форме в композиции;

некомедогенную, гидрофобную жидкую среду, которая не растворяет или по существу минимально растворяет тетрациклин; и

полимерный углеводородный гелеобразующий агент для загущения суспензии.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения инфекции или воспаления кожи, включающий местное введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, суспензионной композиции по изобретению.

В изобретении также предложен способ лечения инфекции или воспаления кожи, где заболевание определено как акне, в частности как обычные угри или розацеа.

В изобретении также предложен способ лечения офтальмологического заболевания или состояния, включающий местное нанесение на поверхность глаза субъекта, нуждающегося в таком лечении, суспензионной композиции по изобретению.

В местной суспензионной композиции по изобретению тетрациклин предпочтительно представляет собой миноциклин, главным образом, кристаллический миноциклин в форме свободного основания.

Изобретение также предложена композиция по изобретению, как определено здесь, для применения в качестве лекарственного средства, главным образом, для применения в лечении инфекции или воспаления кожи, такого как акне, в частности обычных угрей или розацеа. Композиция по изобретению, как определено здесь, также может быть использована в лечении офтальмологического заболевания или состояния.

В предпочтительном аспекте композиция по изобретению не содержит вазелина или белого вазелина. Композиция по изобретению предпочтительно находится в форме геля. Предпочтительные композиции могут быть описаны, как суспензионные масляные гелевые композиции. Предпочтительные композиции легко намазываются при нанесении

на кожу кончиком пальца и также могут быть легко выдавлены из сжимаемого тюбика.

Предпочтительно, местная суспензионная композиция может обладать одним или более из следующих признаков. Например, тетрациклин может иметь размер частицы D90 со значением от примерно 4 мкм до примерно 10 мкм. Тетрациклин может иметь размер частицы D90 со значением от примерно 4 мкм до примерно 10 мкм и размер частицы D50 со значением от примерно 1 мкм до примерно 5 мкм. Тетрациклин может иметь размер частицы D90 со значением от примерно 4 мкм до примерно 10 мкм, размер частицы D50 со значением от примерно 1 мкм до примерно 5 мкм и размер частицы D10 со значением от примерно 0,5 мкм до примерно 1,5 мкм.

D10, D50 и D90 представляют собой распределение частиц по размеру и относятся к менее 10%, менее 50% и менее 90% от распределения частиц по объему соответственно, от общего содержания частиц в образце. Специалистам в данной области очевидно, что распределение частиц по размеру обычно измеряют, используя лазерную дифракцию. В настоящей заявке распределение частиц по размеру определяют с использованием дифрактора Malvern<sup>R</sup> MasterSizer 2000 LASER diffractor.

Тетрациклин может представлять собой миноциклин, или доксициклин, или их фармацевтически приемлемую соль или гидрат или полиморф. Концентрация миноциклина в композиции может быть от примерно 0,05% до примерно 10% (по массе) от общей массы композиции. Миноциклин может находиться в любой подходящей форме, при этом предпочтительной формой является кристаллический миноциклин в форме свободного основания.

Преимуществом настоящей композиции является стабильность по сравнению с композициями из уровня техники, в частности в отношении изменения цвета со временем и количества примесей, включая продукты распада активного вещества, такие как 4-эпиминоциклин. Композиции по изобретению являются стабильными в течение по меньшей мере 1 года (по отношению к вышеприведенным признакам) при комнатной температуре (25°C).

Местная суспензионная композиция, которая включает миноциклин, предпочтительно имеет концентрацию 4-эпиминоциклина не более 4% после хранения в течение 6 месяцев в режиме реального времени (25°C/60% относительной влажности (RH)) и в условиях ускоренного исследования стабильности (40°C/75% RH), при определении посредством ВЭЖХ-анализа. Или местная суспензионная композиция, которая включает миноциклин, имеет концентрацию 4-эпиминоциклина в суспензионной композиции миноциклина при хранении при 40°C/75%RH в течение одного месяца, составляющую менее 3% 4-эпиминоциклина, при определении посредством ВЭЖХ-анализа. Предпочтительно, местная суспензионная композиция, которая включает миноциклин, имеет концентрацию 4-эпиминоциклина в суспензионной композиции миноциклина при хранении при 40°C/75%RH в течение трех месяцев, составляющую менее 4% 4-эпиминоциклина, при определении посредством ВЭЖХ-анализа. Кроме того, суспензионная композиция, которая включает миноциклин, может иметь концентрацию не более 4% 4-эпиминоциклина после хранения в течение 12 месяцев исследования стабильности в режиме реального времени (25°C/60% RH), при определении посредством ВЭЖХ-анализа. Указанные выше проценты приведены на массу миноциклина.

В местной суспензионной композиции жидкая среда может быть некомедогенной жидкой средой. Некомедогенная жидкая среда может представлять собой одну или более из минерального масла, легкого минерального масла, минимально комедогенного масла и дополнительного некомедогенного масла. Некомедогенная жидкая среда может, например, представлять собой минеральное масло.

Некомедогенная жидкая среда может быть охарактеризована, как (а) приводящая к растворению в среде менее 5% тетрациклинового активного ингредиента при комнатной температуре через 2 часа, при измерении с помощью ВЭЖХ, и/или (б) приводящая к менее чем 4% 4-эпиминоциклина, если миноциклин используется в качестве активного ингредиента, при хранении в течение 1 месяца при комнатной температуре, при измерении с помощью ВЭЖХ. Предпочтительно, минеральное масло может составлять от примерно 70% до примерно 90% суспензионной композиции. Или минеральное масло может составлять по меньшей мере 90% суспензионной композиции. Или минеральное масло может составлять по меньшей мере 70% суспензионной композиции.

Полимерный углеводородный гелеобразующий агент может представлять собой любой подходящий гелеобразующий агент и предпочтительно представляет Versagel®M (200, 500, 750 или 1600), который имеется в продаже, или гель, содержащий масло и один или более гелеобразующих полимеров.

Местная суспензионная композиция может не содержать агента, усиливающего проникновение через кожу или эксципиента, который функционирует, в первую очередь или исключительно, как усилитель проникновения через кожу. В предпочтительном аспекте композиция по изобретению не содержит изопропилмиристат.

Предпочтительно, композиция также не содержит соединение, которое приводит к растворению тетрациклинового активного ингредиента. Соединение, которое приводит к растворению тетрациклинового активного ингредиента, может включать одно или более из воды, гидрофильных растворителей и смягчающих эфиров.

Жидкая среда или носитель может представлять собой комбинацию некомедогенной среды или носителя и комедогенной среды или носителя с некомедогенной средой или носителем, присутствующей(им) в большем количестве, чем комедогенная среда или носитель.

Местная суспензионная композиция предпочтительно не является пеной и также предпочтительно не вспенивается. Она предпочтительно не содержит пенящегося адьюванта. Композиция по изобретению предпочтительно не содержит пропеллента.

Местная суспензионная композиция также может включать один или более из солнцезащитного агента, ароматизатора и окрашивающего средства или красителя.

В предпочтительном аспекте изобретения композиция не содержит силиконовых загустителей, в частности не содержит гидрофобных, негигроскопичных силиконовых загустителей.

Местную суспензионную композицию можно использовать в способе лечения инфекции или воспаления кожи, где способ может включать местное введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, одной из суспензионных композиций, раскрытых здесь. Заболевание может быть определено как акне или розацеа.

Местную суспензионную композицию можно использовать в способе лечения офтальмологического заболевания или состояния, включающем местное введение на поверхность глаза субъекта, нуждающегося в таком лечении, одной из суспензионных композиций, раскрытых здесь.

В другом воплощении местная суспензионная композиция может состоять по существу из фармацевтически эффективного количества миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или полиморфа, некомедогенной жидкой среды, которая не растворяет или минимально растворяет тетрациклин, и гелеобразующего агента для загущения композиции и возможно одного или более из 4-эпиминоциклина, окрашивающих средств, красителей, ароматизаторов и солнцезащитного вещества.

Композиция может включать один или более признаков, описанных выше или здесь.

Местная суспензионная композиция может состоять из фармацевтически эффективного количества миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или полиморфа, некомедогенной жидкой среды, которая не растворяет или минимально растворяет миноциклин, и гелеобразующего агента для загущения композиции. Композиция может включать один или более признаков, описанных выше или здесь.

Местная суспензионная композиция может состоять из фармацевтически эффективного количества миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или полиморфа, некомедогенной жидкой среды, которая не растворяет или минимально растворяет миноциклин, и гелеобразующего агента для загущения композиции и 4-эпиминоциклина и, возможно, одного или более из комедогенной жидкой среды, присутствующей в количестве меньшем, чем некомедогенная жидкая среда, окрашивающих средств, красителей, ароматизаторов и солнцезащитных веществ. Композиция может включать один или более признаков, описанных выше или здесь.

В другом общем аспекте предложена местная суспензионная композиция миноциклина для лечения субъекта, страдающего от обыкновенных угрей. Композиция состоит, главным образом, из фармацевтически эффективного количества миноциклина или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата или полиморфа, жидкой среды, которая не растворяет или минимально растворяет тетрациклин, и гелеобразующего агента для загущения композиции. Жидкая среда характеризуется как (а) приводящая к растворению в среде менее 5% тетрациклинового активного ингредиента при комнатной температуре через 2 часа, и/или (б) приводящая к менее чем 4% 4-эпиминоциклина (когда миноциклин используется в качестве активного ингредиента) при хранении в течение 1 месяца при комнатной температуре. Композиция может включать один или более признаков, описанных выше или здесь.

В другом общем аспекте представлена местная композиция миноциклина для лечения обыкновенных угрей, композиция состоит, главным образом, из фармацевтически эффективного количества миноциклина или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или полиморфа, гидрофобной жидкой среды, которая не растворяет или минимально растворяет миноциклин, и полимерного углеводородного гелеобразующего агента для загущения композиции. Предпочтительно, композиция содержит менее 4% 4-эпиминоциклина после хранения в течение 6 месяцев в режиме реального времени (25°C/60% RH) и в условиях ускоренного исследования стабильности (40°C/75% RH), при определении с помощью ВЭЖХ. Носитель может включать гидрофобный растворитель, который может поддерживать миноциклин в суспендированной форме, так что растворимость миноциклина в суспендированной форме составляет не более 5%. Гидрофобная жидкая среда может характеризоваться как (а) приводящая к растворению в среде менее 5% тетрациклинового активного ингредиента при комнатной температуре через 2 часа, при определении с помощью ВЭЖХ и/или (б) приводящая к менее чем 4% 4-эпиминоциклина (когда миноциклин используется в качестве активного ингредиента) при хранении в течение 1 месяца при комнатной температуре, при определении с помощью ВЭЖХ.

В другом общем аспекте изобретение относится к местной суспензионной композиции, которая включает тетрациклин или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или полиморф, некомедогенную, гидрофобную жидкую среду и полимерный углеводородный гелеобразующий агент. Тетрациклин или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или полиморфы находятся в композиции в суспендированной форме.

Некомедогенная гидрофобная жидкая среда не растворяет или по существу минимально растворяет тетрациклин. Полимерный углеводородный гелеобразующий агент загущает суспензию.

5 Местная суспензионная композиция может включать один или более из описанных здесь признаков.

Предпочтительные аспекты изобретения изложены в данном описании изобретения ниже, при этом следует понимать, что они приведены, чтобы проиллюстрировать изобретение, но не ограничивать его. Другие признаки и преимущества изобретения будут очевидны из описания и формулы изобретения.

#### 10 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к тетрациклиновой суспензионной композиции для местного введения, содержащей активное соединение, принадлежащее к соединениям тетрациклинового ряда, или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат или полиморф, по существу стабилизированное в виде суспензии в подходящей жидкой  
15 среде, в которой этот тетрациклин не растворяется или по существу минимально растворяется и которая подходит для местного применения у людей, нуждающихся в лечении инфекции, или воспаления, или дерматологического или офтальмологического заболевания. Суспензионная среда предпочтительно содержит некомедогенную жидкость, подходящую для местного применения, и выбранную, например, из списка  
20 в справочнике неактивных ингредиентов US FDA (Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США). В особенно предпочтительном воплощении суспензионная среда выбрана из минеральных масел или подобных масел. В более предпочтительном воплощении суспензионную среду смешивают с гелеобразующим агентом, содержащим гелеобразное минеральное масло, таким как  
25 имеющийся в продаже Versagel®M (Versagel®M750, например, содержит смесь белого минерального масла (90-100%) + сополимер этилен/пропилен/стирол (2,5-10%) + сополимер бутилен/этилен/стирол (1-2,5%) и бутилированный гидрокситолуол (<0,1%).

Комедогенный ингредиент определяют по-разному, как ингредиент, который (а) имеет тенденцию закупоривать поры, главным образом с образованием комедонов, и  
30 (б) имеет тенденцию вызывать или отягчать акне. В литературе сообщается, что комедогенные эксципиенты могут различаться по их комедогенности, при этом некоторые из них являются высоко комедогенными эксципиентами, некоторые являются умеренно комедогенными, а другие являются слабо комедогенными. При использовании в данном описании изобретения некомедогенный ингредиент представляет собой  
35 ингредиент, которые не имеет тенденции закупоривать поры и/или не вызывает или не отягощает акне.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к местной композиции соединений тетрациклинового класса, содержащей по меньшей мере один тетрациклин или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат или полиморф, стабилизированной в  
40 виде суспензии в подходящей среде, в которой тетрациклин не растворяется или по существу минимально растворяется и которая подходит для местного применения у людей, нуждающихся в лечении инфекции, или воспаления, или офтальмологического заболевания. Предпочтительно, тетрациклиновый класс соединений включает миноциклин и доксициклин. Более предпочтительно, тетрациклин конкретно  
45 представляет собой миноциклин или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или полиморф. В предпочтительном аспекте суспензионная среда состоит из некомедогенной жидкой среды, подходящей для местного применения и предпочтительно выбранной из списка в справочнике неактивных ингредиентов US

FDA. Особенно предпочтительно, суспензионная среда выбрана из минеральных масел или аналогичных масел. Суспензионная среда может быть смешана с гелеобразующим агентом, содержащим гелеобразное минеральное масло, такое как имеющейся в продаже Versagel®M (смесь белого минерального масла + сополимер этилен/пропилен/стирол + сополимер бутилен/этилен/стирол + бутилированный гидрокситолуол в качестве возможного антиоксиданта).

Настоящее изобретение также относится к способу лечения дерматологических или офтальмологических заболеваний путем введения тетрациклиновой суспензионной композиции людям или животным, нуждающимся в таком лечении. В одном аспекте тетрациклиновую суспензионную композицию вводят два раза в сутки субъектам, нуждающимся в таком лечении. В другом аспекте композицию суспензионную композицию вводят один раз в сутки вечером перед сном пациентам, нуждающимся в таком лечении. Альтернативно, суспензионную композицию вводят вечером перед сном с последующим местным введением бензоилпероксида утром пациенту, нуждающемуся в таком лечении. Или соединения тетрациклинового класса комбинируют в суспензионной композиции с дополнительными активными агентами против акне, такими как ретиноидный класс соединений. В еще одном аспекте соединение тетрациклинового класса комбинируют в суспензионной композиции с солнцезащитным агентом.

Суспензионная тетрациклиновая композиция может состоять из тетрациклинового активного ингредиента, некомедогенной жидкой среды и гелеобразующего агента. Активным тетрациклиновым ингредиентом может являться, например, миноциклин или доксициклин или их фармацевтически приемлемая соль, гидрат или полиморф. Некомедогенная жидкая среда может представлять собой минеральное масло. Гелеобразующий агент может представлять собой гелеобразное минеральное масло или один или более гелеобразующих полимеров. Очевидно, что композиция, которая состоит из тетрациклинового активного ингредиента, некомедогенной жидкой среды и гелеобразующего агента, может с течением времени включать некоторые продукты разрушения тетрациклинового активного ингредиента. Таким образом, в другом аспекте композиция может состоять из тетрациклинового активного ингредиента, некомедогенной жидкой среды, гелеобразующего агента и некоторых продуктов разрушения тетрациклинового активного ингредиента. Также очевидно, что композиция, которая состоит из тетрациклинового активного ингредиента, некомедогенной жидкой среды и гелеобразующего агента, также может включать комедогенную жидкую среду, присутствующую в количестве, которое не приводит к измеримым или заметным комедогенным эффектам у лиц, использующих композицию с присутствующим комедогенным агентом. Как объяснено выше, с течением времени композиция может включать некоторые продукты разрушения тетрациклинового активного ингредиента. Таким образом, композиция может состоять из тетрациклинового активного ингредиента, некомедогенной жидкой среды, гелеобразующего агента, некоторого количества комедогенной жидкой среды и некоторых продуктов разрушения тетрациклинового активного ингредиента.

Суспензионная тетрациклиновая композиция может состоять по существу из тетрациклинового активного ингредиента, некомедогенной жидкой среды, выступающей в качестве носителя тетрациклинового активного ингредиента в виде суспензии, и гелеобразующего агента для загущения композиции. Активный тетрациклиновый ингредиент может представлять собой, например, миноциклин или доксициклин или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат или полиморф. Некомедогенная жидкая

среда может представлять собой минеральное масло. Гелеобразующим агентом может быть гелеобразное минеральное масло или один или более гелеобразующих полимеров. Очевидно, что суспензионная тетрациклиновая композиция, которая состоит по существу

5 из тетрациклинового активного ингредиента, некомедогенной жидкой среды, выступающей в качестве носителя тетрациклинового активного ингредиента в виде суспензии, и гелеобразующего агента для загущения композиции, может также еще включать дополнительные ингредиенты, которые не предназначены функционировать как носитель или загуститель. Например, композиция может дополнительно включать окрашивающие агенты, красители, ароматизаторы и солнцезащитные вещества.

10 Примеры солнцезащитных агентов, которые можно использовать, включают оксид цинка; бензофеноны диоксида титана, такие как авобензон, оксибензон и диоксибензон; октилсалицилат октокрилен; и аминокислоту.

Суспензионная тетрациклиновая композиция может состоять по существу из тетрациклинового активного ингредиента, некомедогенной жидкой среды, выступающей

15 в качестве носителя тетрациклинового активного ингредиента в виде суспензии, небольшого количества комедогенной жидкой среды, выступающей в качестве носителя тетрациклинового активного ингредиента, и гелеобразующего агента для загущения композиции. Активным тетрациклиновым ингредиентом может быть, например, миноциклин или доксициклин или их фармацевтически приемлемая соль, гидрат или

20 полиморф. Некомедогенной жидкой средой может быть минеральное масло. Гелеобразующий агент может представлять собой гелеобразное минеральное масло или одним или более гелеобразующий полимер. Очевидно, что суспензионная тетрациклиновая композиция, которая состоит по существу из тетрациклинового активного ингредиента, некомедогенной жидкой среды, выступающей в качестве

25 носителя тетрациклинового активного ингредиента в виде суспензии, комедогенной жидкой среды, выступающей в качестве носителя тетрациклинового активного ингредиента в виде суспензии, и гелеобразующего агента для загущения композиции, может также еще содержать дополнительные ингредиенты, которые не предназначены функционировать в качестве носителя или загустителя. Например, композиция может

30 дополнительно включать окрашивающие агенты, красители, ароматизаторы и солнцезащитные вещества. Примеры солнцезащитных агентов, которые можно использовать, включают оксид цинка; бензофеноны диоксида титана, такие как авобензон, оксибензон и диоксибензон; октилсалицилат октокрилен; и аминокислоту. Композиция, которая состоит по существу из тетрациклинового активного

35 ингредиента, некомедогенной жидкой среды, выступающей в качестве носителя тетрациклинового активного ингредиента в виде суспензии, комедогенной жидкой среды, выступающей в качестве носителя тетрациклинового активного ингредиента в виде суспензии, и гелеобразующего агента для загущения композиции, может также еще включать продукт разрушения 4-эпиминоциклин.

40 Суспензионная тетрациклиновая композиция по изобретению содержит по меньшей мере один тетрациклин или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат или полиморф, по существу стабилизированный в виде суспензии, как определено с помощью ВЭЖХ-анализов образцов, хранящихся в режиме реального времени (25°C/60% RH) и в условиях ускоренного исследования стабильности (40°C/75% RH). Предпочтительно, по меньшей мере 90% активного тетрациклинового соединения сохраняется после 6

45 месяцев хранения в режиме реального времени и в условиях ускоренного исследования стабильности, как описано выше. Более предпочтительно, по меньшей мере 90% активного тетрациклинового соединения сохраняется после 12 месяцев хранения в

условиях исследования стабильности в режиме реального времени, как описано выше. Предпочтительно, когда тетрациклиновая суспензия содержит миноциклин в качестве активного тетрациклина, стабилизацию также определяют по уровню 4-эпиминоциклина, как установлено с помощью ВЭЖХ-анализа. Предпочтительно, суспензионная композиция миноциклина содержит не более 6% 4-эпиминоциклина после хранения в течении 6 месяцев в режиме реального времени и в условиях ускоренного исследования стабильности, как описано выше. Предпочтительно, суспензионная композиция миноциклина содержит не более 5% 4-эпиминоциклина после хранения в течение 6 месяцев в режиме реального времени и в условиях ускоренного исследования стабильности, как описано выше. Предпочтительно, суспензионная композиция миноциклина содержит не более 4% 4-эпиминоциклина после хранения в течение 6 месяцев в режиме реального времени и в условиях ускоренного исследования стабильности, как описано выше. Более предпочтительно, суспензионная композиция миноциклина содержит не более 3% 4-эпиминоциклина после хранения в течение 6 месяцев в режиме реального времени и в условиях ускоренного исследования стабильности, как описано выше. Еще более предпочтительно, суспензионная композиция миноциклина содержит не более 4% 4-эпиминоциклина после хранения в течение 12 месяцев в условиях исследования стабильности в режиме реального времени, как описано выше.

Суспензионная композиция по изобретению может содержать от 0,01% до 20% (масс./масс.) активного тетрациклинового соединения. Предпочтительно, суспензионная композиция содержит от 0,05% до 10% (масс./масс.) активного тетрациклинового соединения.

Суспензионная тетрациклиновая композиция относится к композиции, которая стабильно содержит менее 5% (масс./масс.) растворенного активного тетрациклина. Предпочтительно, суспензионная тетрациклиновая композиция содержит менее 1% (масс./масс.) растворенного активного тетрациклина. Более предпочтительно, суспензионная тетрациклиновая композиция содержит меньше чем 0,5% (масс./масс.) растворенного активного тетрациклина. Количество растворенного активного ингредиента определяют с помощью ВЭЖХ.

Суспензионная композиция по изобретению предпочтительно содержит частицы активного тетрациклина с определенным размером. Предпочтительно, размер частиц суспендированного активного тетрациклина меньше или равен 20 мкм. В предпочтительном аспекте 90% суспендированных тетрациклиновых частиц имеют размер менее 10 мкм. Предпочтительно, размер частиц варьируется от примерно 2 мкм до примерно 10 мкм, более предпочтительно от примерно 3 мкм до примерно 8 мкм, представляющих диапазон оптимальной проникновения тетрациклинового активного ингредиента в кожу. Полагают, что частиц с размером более чем примерно 8-10 мкм очень незначительно проникают, если вообще проникают, в кожу, а частицы с размером менее чем примерно 2-3 мкм могут иметь слишком высокий уровень проникновения в кожу, так что уровни миноциклина в крови выше, чем требуется. Кроме того, если размер частицы слишком мал, существует повышенная вероятность того, что некоторое количество тетрациклинового активного ингредиента может раствориться и подвергнуться разложению. Таким образом, предпочтительно значение D90 является значением, от примерно 2 мкм до примерно 10 мкм. Следовательно, D90 может составлять 2 мкм, 3 мкм, 4 мкм, 5 мкм, 6 мкм, 7 мкм, 8 мкм, 9 мкм или 10 мкм. Важным фактором в выборе размера частиц является то, что достаточное количество частиц должно иметь размер от примерно 2 до примерно 8 мкм для достаточного

проникновения в кожу.

Композиции были получены с использованием двух партий активного миноциклинового ингредиента с разным распределением размера частиц. Обе партии считаются подходящими для использования в качестве миноциклинового активного ингредиента в местной суспензионной композиции по изобретению. Распределение частиц по размеру было следующим:

Размер частиц Параметр	Партия 1 (серия -00079) (мкм)	Партия 2 (серия -00002) (мкм)
D90	8,94	4,51
D50	4,15	2,00
D10	1,00	0,69

Авторы изобретения изготовили композиции в соответствии с Примером 1, используя две партии ингредиента миноциклина, описанные выше. Параметры размера частиц, измеренные с использованием Malvern Mastersizer 2000 после хранения в течение указанного времени, представлены ниже.

Размер частиц Параметр	Суспензионная композиция с Партией 1 миноциклина (Серия 3663-46) после приблизительно одного года хранения при 25°C/60% RH (мкм)	Суспензионная композиция с Партией 2 миноциклина (Серия 3663-65) после приблизительно 3 месяцев хранения при комнатной температуре (мкм)
D90	9,72	3,68
D50	4,57	2,01
D10	1,35	0,95

Приведенные выше данные показывают, что размер частицы миноциклина остается по существу таким же во время приготовления композиции и после хранения.

Следовательно, в одном аспекте изобретения активный тетрациклиновый ингредиент имеет значение D90, которое является единственным значением от примерно 4 до примерно 10 мкм. Например, D90 может составлять 4 мкм, 5 мкм, 6 мкм, 7 мкм, 8 мкм, 9 мкм или 10 мкм, или дробные значения между ними, как очевидно специалисту в данной области. В другом аспекте изобретения активный тетрациклиновый ингредиент имеет значение D90, которое является единственным значением от примерно 4 до примерно 10 мкм, и значение D50, которое является единственным значением от примерно 1 до примерно 5. В другом аспекте изобретения активный тетрациклиновый ингредиент имеет значение D90, которое является единственным значением от примерно 4 до примерно 10, значение D50, которое является единственным значением от примерно 1 до примерно 5, и значение D10, которое является единственным значением от примерно

0,5 до примерно 1,5.

Следует понимать, что распределение частиц по размеру, описанное выше, относится как к размеру частиц активного ингредиента, используемого в композиции, так и к размеру частиц активного ингредиента, присутствующего в суспензионной композиции.

5 Следовательно, предполагается, что свободная агломерация частиц с D90, D50, D10 или с основным размером частиц, которая распадается на частицы при встряхивании или приготовлении композиции, включена в изобретение, так как частицы в суспензии входят в описанный здесь диапазон размера частиц и, как ожидается, обеспечивают необходимый терапевтический эффект. Частицы для использования в композиции  
10 можно осторожно встряхивать, чтобы уменьшить любые умышленно или неумышленно образованные агломерации. Размер и распределение по размеру тетрациклиновых частиц можно измерить с использованием Malvern Mastersizer. Это измерение может быть сделано для активного ингредиента перед приготовлением композиции и для самой суспензионной композиции.

15 Тетрациклины включают все родственные соединения из этого общего класса соединений, как известно специалисту в данной области. Предпочтительно, тетрациклин представляет собой доксициклин или миноциклин или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или полиморфы. Более предпочтительно, активный тетрациклин относится к миноциклину или его фармацевтически приемлемым солям, гидратам или полиморфам.

20 Суспензионная композиция предпочтительно содержит от 0,01% до 20% (масс./масс.) активного тетрациклинового соединения. Более предпочтительно, суспензионная композиция содержит от 0,05% до 10% (масс./масс.) активного тетрациклинового соединения. Еще более предпочтительно, суспензионная композиция содержит от 0,1% до 10% (масс./масс.) миноциклина или его фармацевтически приемлемых солей, гидратов  
25 или полиморфов.

Миноциклин мало растворим в воде, незначительно растворим в спирте, практически нерастворим в хлороформе и эфире, и растворим в растворах гидроксидов и карбонатов щелочных металлов. Миноциклин обладает высокой чувствительностью и должен храниться в воздухонепроницаемых контейнерах и должен быть защищен от света для  
30 предотвращения разрушения. Нестабильность миноциклина была описана в US 20130064777, на который может быть сделана ссылка для получения дополнительных подробностей, и содержание которого включено в данный документ во всей полноте для выбора эксципиентов для применения с тетрациклинами, где сообщается об исследовании совместимости, которое демонстрирует, что разные гидрофильные  
35 растворители были несовместимы с миноциклином, в то время как гидрофобные смягчающие вещества и воски были совместимы с миноциклином, за исключением масла из семян граната. В US 20130064777 также сообщается, что все жирные спирты, а также некоторые жирные кислоты (такие как стеариновая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота), поверхностно-активные вещества (сложные эфиры сахарозы,  
40 однако не все из них растворялись в масле) и некоторые добавки (аэросил и ментол) были совместимы с миноциклином. Сообщалось, что изостеариновая кислота, Ethocel™ и полисорбаты диоксида титана, сложные эфиры сорбитана (Span®), полиоксиэтиленалкиловые эфиры (Brij™), PEG-стеараты (Myrj™) не совместимы с миноциклином. В этой публикации также сообщается, что добавление воды вызывает  
45 быстрое разрушение миноциклина, и добавление антиоксидантов (альфа-токоферола, ВНА (бутилгидроксианизол)/ВНТ (бутилгидрокситолуол) и пропилгаллата) не предотвращает такое разрушения. В публикации делают вывод, что совместимые эксципиенты становятся несовместимыми в присутствии воды и добавление

антиоксидантов не исправляет этот результат.

Данное изобретение также относится к применению некомедогенной жидкой среды, которая не растворяет соединения тетрациклинового класса для получения суспензионной композиции. Предпочтительно, некомедогенная жидкая среда для суспензионной композиции относится к минеральным, легким минеральным, другим некомедогенным маслам и к минимально комедогенным маслам. В предпочтительном аспекте некомедогенная жидкая среда для суспензионной композиции относится к минеральному маслу. В предпочтительном аспекте суспензионная тетрациклиновая композиция содержит от 70% до 90% минерального масла. В более предпочтительном аспекте суспензионная тетрациклиновая композиция содержит приблизительно 90% минерального масла. Минеральное масло может состоять из комбинации самого минерального масла и минерального масла, которое является компонентом второго компонента, такого как гелеобразующий агент в форме полимерного углеводородного геля.

Предпочтительно, полимерный углеводородный гелеобразующий агент представляет собой смесь минерального масла и одного или более сополимеров, основанных на одном или более мономеров, выбранных из алкеновых мономеров, в частности C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, или C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкеновых мономеров и фенилалкеновых мономеров, в частности C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, или C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> фенилалкеновых мономеров, или представляет собой гель, содержащий масло и один или более гелеобразующих полимеров.

Один или более сополимеров могут включать сополимер этилен/пропилен/стирол и/или один или более сополимеров могут включать сополимер бутилен/этилен/стирол.

Суспензионная композиция также может содержать антиоксидант, в частности бутилированный гидрокситолуол.

В предпочтительном аспекте полимерный гелеобразующий агент содержит сополимер этилен/пропилен/стирол и сополимер бутилен/этилен/стирол и бутилированный гидрокситолуол в качестве возможного антиоксиданта.

Предпочтительно, гелеобразующий агент содержит полимерный углеводородный гель, например имеющийся в продаже Versagel®M (Versagel содержит смесь белого минерального масла (90-100%) + сополимер этилен/пропилен/стирол (2,5-10%) + сополимер бутилен/этилен/стирол (1-2,5%)) или аналогичные гелеобразующие агенты. Удивительно, но никаких агрегатов активного тетрациклинового соединения не наблюдалось в течение периода приблизительно один год при использовании определенного размера частиц активного тетрациклина, как описано выше.

Другая некомедогенная жидкая среда может быть выбрана вместо или в дополнение к минеральному маслу. Некомедогенную жидкую среду выбирают на основании ее способности поддерживать тетрациклин в суспензии, то есть некомедогенная жидкость минимально растворяет или не растворяет тетрациклиновое соединение. В результате выбора жидкой среды, которая минимально растворяет или не растворяет тетрациклиновое соединение, стабильность тетрациклинового соединения улучшается. Методика определения, растворяет или нет конкретная жидкая среда минимально тетрациклиновое соединение или же она не растворяет тетрациклиновое соединение, хорошо известна. Более конкретно, подходящую жидкую среду выбирают путем (1) тестирования растворимости активного тетрациклинового соединения в различных жидкостных растворителях, (2) идентификации растворителей, которые не растворяют или минимально растворяют активный тетрациклиновый агент, затем (3) включение в композицию таких жидкостных растворителей, которые не растворяют или минимально

растворяют активный агент. Предпочтительно, тетрациклиновое соединение совсем нерастворимо или минимально растворимо в композиции, которая включает жидкую среду. Примеры подходящей жидкой среды включают минеральное масло, парафиновое масло, жирные кислоты, такие как касторовое масло/арахисовое масло, подсолнечное  
5 масло, легкое минеральное масло, сквален, сквалан, триглицериды, моноэфиры и диэфиры, фракционированное кокосовое масло и силиконовое масло. Следует понимать, что вышеприведенный протокол испытаний для некомедогенной жидкой среды можно применять для определения, является ли минимально комедогенная жидкая среда  
10 подходящей с точки зрения величины растворимости тетрациклинового ингредиента в среде.

В частности, некомедогенная жидкая среда может включать любую жидкую среду, которая (а) приводит к растворению менее 5% тетрациклинового активного ингредиента в среде при комнатной температуре через 2 часа, и/или (б) приводит к менее чем 4% 4-эпиминоциклина (когда в качестве активного ингредиента используется миноциклин)  
15 при хранении в течение 1 месяца при комнатной температуре. Следует понимать, что вышеприведенное описание тестирования для некомедогенной жидкой среды можно применять для определения, подходит ли минимально комедогенная жидкая среда с точки зрения величины растворимости тетрациклинового ингредиента в среде и образования 4-эпиминоциклина.

Следует понимать, что, в дополнение к включению эксципиентов некомедогенной жидкой среды, композиция также может включать эксципиенты комедогенной жидкой среды. Например, сообщается, что слабо комедогенные эксципиенты могут быть включены в композицию и не создают проблемы при использовании их в разбавленных концентрациях. Такие слабо комедогенные эксципиенты включают масло авокадо,  
25 кукурузное масло, D&C Red номер 4, 6, 7 или 8, глицерилстеарат, ланолин, ланолиновый спирт, лауриловый спирт и сафлоровое масло. Другая комедогенная жидкая среда, которая имеет высокий или средний уровень комедогенности, может, конечно, быть использована в композиции в достаточно малых количествах, чтобы не вызывать акне.

Одна цель изобретения заключается в предотвращении значительного разрушения тетрациклинового активного ингредиента, которое происходит, когда соединение  
30 находится в растворе. Чтобы избежать этого типа разрушения, препараты обычно не содержат воду, гидрофильные растворители или смягчающие эфиры. Композиции, следовательно, могут быть охарактеризованы как не содержащие воды, и/или как не содержащие гидрофильных растворителей, и/или как не содержащие смягчающего эфира в количестве, достаточном для растворения тетрациклина или разрушения  
35 тетрациклина.

Композиции также могут быть охарактеризованы как не содержащие усилителя проникновения в кожу или эксципиента, который функционирует, главным образом или исключительно, как усилитель проникновения в кожу. В частности, композиция не  
40 содержит усилителя проникновения в количестве, которое вызывает поступление тетрациклина в кровотока в нежелательной степени. Другими словами, композиция может включать эксципиент, который минимально функционирует как усилитель проникновения, но присутствует, главным образом для другой цели, например для загущения композиции или в качестве носителя, но усилитель проникновения не может  
45 вызывать присутствие тетрациклина в кровотоке на нежелательном уровне.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации изобретение, никоим образом не ограничивая его.

#### ПРИМЕР 1

Тетрациклиновую суспензионную композицию для местного применения готовили, используя ингредиенты, перечисленные в Таблице 1 ниже.

Ингредиент	% (масса/масса)
Миноциклина в форме свободного основания (кристаллический)	1
Минеральное масло	30
Versagel® M- 750	69

Кристаллический миноциклин в форме свободного основания (имеющий необходимое распределение частиц по размеру) добавляли к минеральному маслу и смесь перемешивали в течение примерно 30 минут. Затем медленно добавляли Versagel® M-750 и суспензию перемешивали в течение еще 30 минут.

Суспензионную композицию, как описано выше, получали в разных масштабах (1 кг и 5 кг) и с разными количествами миноциклина. Гомогенность суспензии подтверждали с помощью ВЭЖХ-анализа нескольких образцов из разных мест смесительной камеры. Чтобы определить совместимость при упаковке суспензионную композицию из Примера 1 упаковывали в стеклянные сосуды и алюминиевые и ламинатные тюбики, подходящие для упаковки местных композиций. Образцы суспензионной композиции хранили для исследований в режиме реального времени и в условиях ускоренного исследования стабильности согласно руководству по условиям хранения при исследовании стабильности ICH (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения). Метод ВЭЖХ из USP использовали для определения миноциклина и родственных веществ. Анализы размера частиц суспензионной композиции после приблизительно одного года при 25°C/40%RH не показали агломерации или изменений по сравнению с распределением частиц по размеру в исходном лекарственном веществе миноциклин.

#### ПРИМЕР 2

Тетрациклиновую суспензионную композицию для местного применения готовили с использованием ингредиентов, перечисленных в Таблице 2 ниже.

Ингредиент	% (масса/масса)
Миноциклин в форме свободного основания (кристаллический)	1
Каприновые/каприловые триглицериды	15
Versagel® M- 750	84

Кристаллический миноциклин в форме свободного основания (имеющий необходимое распределение частиц по размеру) добавляли к каприновым триглицеридам и смесь перемешивали в течение примерно 30 минут. Затем медленно добавляли Versagel® M-750 и суспензию перемешивали в течение еще 30 минут. Стабильность образцов суспензионной композиции определяли при 25 и 40 градусах Цельсия в течение трех месяцев. Метод ВЭЖХ из USP использовали для определения миноциклина и родственных веществ. Образцы суспензионной композиции сначала растворяли в THF (тетрагидрофуран), затем разбавляли для ВЭЖХ-анализов.

Конкретные воплощения изобретения описаны ниже в качестве примеров. Эти примеры предназначены только для иллюстрации и не должны рассматриваться как

ограничивающие объем настоящего изобретения.

#### Исследования стабильности

Суспензионные композиции миноциклина, полученные в Примерах 1 и 2, исследовали на стабильность путем определения миноциклина и 4-эпиминоциклина. Образцы из Примера 1 продемонстрировали, что миноциклин остается стабильным в течение 6 месяцев при 40°C, в то время как образцы из Примера 2 продемонстрировали изменение цвета, указывая на образование продуктов разрушения. Кроме того, образцы из Примера 2 продемонстрировали образование осадка через 3 месяца при 40°C. Степень эпитеризации миноциклина по C-4, указывающая на наличие примесей, является одним из основных показателей стабильности; образцы из Примера 1 демонстрировали менее 1% 4-эпиминоциклина в течение 6 месяцев при 40°C.

Суспензионную композицию миноциклина из Примера 1 упаковывали в алюминиевые и ламинатные тубики для исследований стабильности и совместимости при упаковке в соответствии с протоколами исследования стабильности ICH (Таблица 3). Суспензионная композиция показала превосходную стабильность в течение 6 месяцев в условиях ускоренного исследования стабильности (40°C/75% RH) и в течении одного года в режиме реального времени (25°C/60%RH). Эти исследования стабильности и совместимости при упаковке продолжаются в настоящее время; на основании имеющихся данных о стабильности, срок годности суспензии миноциклина, описанной в Примере 1, предполагается равным по меньшей мере восемнадцать месяцев.

25

30

35

40

45

<b>Таблица 3</b>				
<b>Серия 3663-46 (1% миноциклиновый гель) – исследования стабильности и совместимости согласно ICH</b>				
<b>Условия</b>	<b>Время</b>	<b>Миноциклин</b>	<b>4-эпиминоциклин</b>	<b>Сумма примесей</b>
	<b>(Месяцы)</b>	<b>% данные на этикетке</b>	<b>площадь %</b>	<b>(включая 4-эпи)</b>
<b>25°C/ 60%RH</b>	0	98,48	0,14	0,30
	1	98,80	0,23	0,43
	3	99,00	0,33	0,54
	6	99,95	0,39	0,66
	9	98,05	0,46	0,73
	9 (Алюминиевый тубик)	97,25	0,45	0,88
	12	98,36	0,39	0,60
	12 (Алюминиевый тубик)	98,7	0,36	0,56
<b>30°C/ 65%RH</b>	0	98,48	0,14	0,30
	1	Не тестировали		
	3	Не тестировали		
	6	97,65	0,51	1,30
	12	98,75	0,52	0,77
	12 (Алюминиевый тубик)	97,90	0,38	0,61
<b>40°C/ 75%RH</b>	0	98,48	0,14	0,30
	1	98,55	0,26	0,48
	3	98,70	0,34	0,58
	6	93,75	1,40	2,70
	6 (Алюминиевый тубик)	97,15	0,42	0,73
<b>Образцы хранили в ламинатных тубиках, если не указано иное</b>				

Следовательно, в одном аспекте изобретения хранение суспензионной композиции миноциклина при 40°C/75%RH в течение одного месяца приводит к менее чем 0,3% 4-эпиминоциклина. В другом аспекте изобретения хранение суспензионной композиции миноциклина при 40°C/75%RH в течение одного месяца приводит к менее чем 0,26% 4-эпиминоциклина. В другом аспекте изобретения хранение суспензионной композиции миноциклина при 40°C/75%RH в течение трех месяцев приводит к менее чем 0,4% 4-эпиминоциклина. В другом аспекте изобретения хранение суспензионной композиции миноциклина при 40°C/75%RH в течение трех месяцев приводит к менее чем 0,34% 4-

эпиминоциклина. В другом аспекте изобретения хранение суспензионной композиции миноциклина при 40°C/75%RH в течение 6 месяцев приводит к менее чем 2% 4-эпиминоциклина. В другом аспекте изобретения хранение суспензионной композиции миноциклина при 40°C/75%RH в течение 6 месяцев приводит к менее чем 1,4% 4-эпиминоциклина.

Следует понимать, что уровень 4-эпиминоциклина основан на количестве исходно присутствующего миноциклина. Следовательно, если измеренное количество 4-эпиминоциклина составляет 0,5%, это значение приведено относительно исходного количества миноциклина.

Данные о примесях, которые представлены выше, основаны на партии небольшого размера. На основании опыта авторов изобретения ожидается, что уровень 4-эпиминоциклина увеличится в более крупных партиях. Например, начальные уровни, составляющие 0,14% примеси 4-эпиминоциклина, приведенные выше, вероятно будут выше в больших партиях, таких как партии промышленного масштаба. Поскольку фармакопейные требования для 4-эпиминоциклина составляют менее 6%, количество 4-эпиминоциклина в композициях, описанных выше, должно быть менее 6%.

Приведенные выше данные показывают, что скорость образования 4-эпиминоциклина в начальной стадии, по-видимому, выше, чем позже. Не желая быть связанным какой-либо конкретной теорией, кроме приведенных выше наблюдений, авторы изобретения полагают, что скорость образования 4-эпиминоциклина в начальной стадии выше, чем позже из-за растворимости миноциклина в суспензии.

Как следует из приведенных выше данных по стабильности, местные суспензионные композиции миноциклина имеют приблизительно 300% увеличение примесей 4-эпиминоциклина после хранения в течение периода от 6 месяцев до одного года при 25°C/60%RH и 30°C/65%RH. При хранении при 40°C/75%RH в течение 1-3 месяцев композиция имеет приблизительно 100% увеличение или удвоение количества примеси 4-эпиминоциклина.

Приведенные выше данные о примеси основаны на партиях небольшого размера. На основании опыта авторов изобретения ожидается, что уровень 4-эпиминоциклина будет повышен в более крупных партиях. Фармакопейные требования для 4-эпиминоциклина составляют менее 6%, что, как полагают, является подходящим максимальным значением присутствия 4-эпиминоциклина в местной суспензии миноциклина, хотя любое значение от примерно 3% до примерно 6% является подходящей конкретизацией максимального уровня 4-эпиминоциклина.

#### Исследования проникновения

Суспензионную композицию миноциклина из Примера 1 выше оценивали *ex vivo* в отношении проникновения в кожу (диффузионная ячейка Франца и человеческая кожа). Суспензионную композицию миноциклина, как описано в Примере 1 (20 мкл, 1% суспензионный гель), наносили на 2 см<sup>2</sup> поверхности кожи и проницаемость исследовали в течение периода 48 часов. Результаты показали, что в эпидермисе и дерме присутствует приблизительно в пять раз больше миноциклина по сравнению с рецепторной камерой (приблизительно 530 нг в эпидермисе и дерме по сравнению приблизительно с 100 нг в рецепторной камере) - это свидетельствует о том, что композиция миноциклина, как описано в Примере 1, при местном применении потенциально приводит к более низкому системному воздействию и сравнительно более высоким (чем системные) концентрациям в эпидермисе и дерме. В этом исследовании проницаемости *ex vivo* большая часть миноциклина была не поглощена и определялась в смыве с поверхности (Таблица 4).

**Таблица 4: Распределение по донорам кожи**

Распределение миноциклина и появление 4-эпиминоциклина в *ex vivo* коже  
туловища человека

Через 48 часов после однократного нанесения 1% геля миноциклина.  
среднее  $\pm$  SE, n=3 донора, процент от нанесенной дозы и общая масса (мкг/2-см<sup>2</sup>)

Параметр	Миноциклин
<b>Извлеченная масса</b>	
Рецептор (мкг)	0,096 $\pm$ 0,021
Дерма (мкг)	0,023 $\pm$ 0,003
<b>Эпидермис (мкг)</b>	0,505 $\pm$ 0,037
Роговой слой (мкг)	0,024 $\pm$ 0,001
Очищенная поверхность (мкг)	165,36 $\pm$ 1,64
<b>Процент от дозы</b>	
Рецептор (%)	0,05 $\pm$ 0,01
Дерма (%)	0,01 $\pm$ 0,00
Эпидермис (%)	0,25 $\pm$ 0,02
Роговой слой (%)	0,01 $\pm$ 0,00
Очищенная поверхность (%)	82,68 $\pm$ 0,82
Суммарное извлечение (%)	83,00 $\pm$ 0,82

Хотя проиллюстрированы и описаны несколько конкретных форм изобретения, очевидно, что, не выходя за объем изобретения, могут быть произведены различные модификации и комбинации изобретения, подробно описанные в тексте. Например, предполагается, что ссылки на конкретные полезные функции или применения никоим образом не являются ограничивающими и могут быть заменены другими полезными функциями и применениями в пределах объема изобретения. Соответственно, предполагается, что изобретение не ограничено ничем кроме прилагаемой формулы изобретения.

#### (57) Формула изобретения

1. Местная суспензионная композиция, содержащая:  
тетрациклин или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или полиморф в суспензированной форме в композиции;  
жидкую среду, которая не растворяет или минимально растворяет тетрациклин; и полимерный углеводородный гелеобразующий агент, где размер частиц тетрациклина имеет значение D90 от 2 мкм до 10 мкм.
2. Местная суспензионная композиция по п. 1, не содержащая гидрофобных, негигроскопичных силиконовых загустителей.
3. Местная суспензионная композиция по п. 1, где тетрациклин имеет размер частиц D90 со значением от 3 мкм до 8 мкм.
4. Местная суспензионная композиция по п. 1, где тетрациклин имеет размер частиц D90 со значением от 4 мкм до примерно 10 мкм и размер частиц D50 со значением от

1 мкм до примерно 5 мкм.

5. Местная суспензионная композиция по п. 1, где тетрациклин имеет размер частиц D90 со значением от 4 мкм до 10 мкм, размер частиц D50 со значением от примерно 1 мкм до примерно 5 мкм и размер частиц D10 со значением от 0,5 мкм до примерно 1,5 мкм.

6. Местная суспензионная композиция по п. 1, где тетрациклин представляет собой миноциклин или доксициклин или их фармацевтически приемлемую соль, гидраты или полиморфы.

7. Местная суспензионная композиция по п. 6, где концентрация миноциклина составляет от 0,05% до примерно 10% по массе от общей массы композиции.

8. Местная суспензионная композиция по п. 1, содержащая миноциклин, где концентрация 4-эпиминоциклина составляет не более 4% (масс./масс.) после хранения в течение 6 месяцев в режиме реального времени (25°C/60% относительной влажности (RH)) и в условиях ускоренного исследования стабильности (40°C/75% RH), как определено посредством ВЭЖХ-анализа.

9. Местная суспензионная композиция по п. 1, содержащая миноциклин, где концентрация 4-эпиминоциклина в суспензионной композиции миноциклина при хранении при 40°C/75%RH в течение одного месяца приводит к

образованию менее чем 3% (масс./масс.) 4-эпиминоциклина, как определено посредством ВЭЖХ-анализа.

10. Местная суспензионная композиция по п. 1, содержащая миноциклин, где концентрация 4-эпиминоциклина в суспензионной композиции миноциклина при хранении при 40°C/75%RH в течение трех месяцев приводит к образованию менее чем 4% (масс./масс.) 4-эпиминоциклина, как определено посредством ВЭЖХ-анализа.

11. Местная суспензионная композиция по п. 1, содержащая миноциклин, где концентрация 4-эпиминоциклина составляет не более 4% (масс./масс.) после хранения в течение 12 месяцев в режиме реального времени (25°C/60% RH), как определено посредством ВЭЖХ-анализа.

12. Местная суспензионная композиция по п. 1, где жидкая среда представляет собой некомедогенную жидкую среду.

13. Местная суспензионная композиция по п. 12, где некомедогенная жидкая среда представляет собой одну или более из минерального масла, легкого минерального масла, минимально комедогенного масла и дополнительного некомедогенного масла.

14. Местная суспензионная композиция по п. 12, где некомедогенная жидкая среда представляет собой минеральное масло.

15. Местная суспензионная композиция по п. 1, где некомедогенная жидкая среда характеризуется как (а) приводящая к растворению в среде менее чем 5% (масс./масс.) тетрациклинового активного ингредиента при комнатной температуре через 2 часа, как измерено посредством ВЭЖХ-анализа, и/или (б) приводящая к образованию менее чем 4% (масс./масс.) 4-эпиминоциклина, если в качестве активного ингредиента используется миноциклин, при хранении в течение 1 месяца при комнатной температуре, как измерено посредством ВЭЖХ-анализа.

16. Местная суспензионная композиция по п. 1, где минеральное масло составляет по меньшей мере примерно 70% (масс./масс.) суспензионной композиции.

17. Местная суспензионная композиция по п. 1, где полимерный углеводородный гелеобразующий агент представляет собой смесь минерального масла и одного или более сополимеров на основе одного или более мономеров, выбранных из алкеновых мономеров, в частности C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> или

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> или C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкеновых мономеров и фенилалкеновых мономеров, в частности C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, или C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>фенилалкеновых мономеров, или представляет собой гель, содержащий масло и один или более гелеобразующих полимеров.

18. Местная суспензионная композиция по п. 17, где один или более сополимеров содержит сополимер этилен/пропилен/стирол.

19. Местная суспензионная композиция по п. 17, где один или более сополимеров содержит сополимер бутилен/этилен/стирол.

20. Местная суспензионная композиция по п. 17, где суспензия также содержит антиоксидант, в частности бутилированный гидрокситолуол.

21. Местная суспензионная композиция по п. 17, где полимерный гелеобразующий агент содержит сополимер этилен/пропилена/стирол и сополимер бутилен/этилен/стирол и бутилированный гидрокситолуол в качестве дополнительного антиоксиданта.

22. Местная суспензионная композиция по п. 1, которая не содержит агент, усиливающий проникновение в кожу, или эксципиент, который функционирует, главным образом или исключительно, как усилитель проникновения в кожу.

23. Местная суспензионная композиция по п. 1, которая не содержит соединение, приводящее к растворению тетрациклинового активного ингредиента.

24. Местная суспензионная композиция по п. 23, где соединение, которое приводит к растворению тетрациклинового активного ингредиента, содержит одно или более из воды, гидрофильных растворителей и смягчающих эфиров.

25. Местная суспензионная композиция по п. 1, где жидкая среда содержит смесь некомедогенной среды и комедогенной среды, и некомедогенная среда присутствует в большем количестве, чем комедогенная среда

26. Местная суспензионная композиция по п. 23, состоящая по существу из фармацевтически эффективного количества миноциклина, некомедогенной жидкой среды, которая не растворяет или минимально растворяет тетрациклин, и полимерного углеводородного гелеобразующего агента для загущения композиции и возможно одного или более из 4-эпиминоциклина, окрашивающих средств, красителей, ароматизаторов и солнцезащитного вещества.

27. Местная суспензионная композиция по п. 1, состоящая из фармацевтически эффективного количества миноциклина, некомедогенной жидкой среды, которая не растворяет или минимально растворяет тетрациклин, и полимерного углеводородного гелеобразующего агента для загущения композиции.

28. Местная суспензионная композиция по п. 23, состоящая из фармацевтически эффективного количества миноциклина, некомедогенной жидкой среды, которая не растворяет или минимально растворяет тетрациклин, полимерного углеводородного гелеобразующего агента для загущения композиции и 4-эпиминоциклина и возможно одного или более из комедогенной жидкой среды, присутствующей в меньшем количестве, чем некомедогенная жидкая среда, окрашивающих средств, красителей, ароматизаторов и солнцезащитных веществ.

29. Местная суспензионная композиция по п. 1, которая является невспениваемой и не содержит пенящегося адъюванта.

30. Способ лечения инфекции или воспаления кожи, включающий местное введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, суспензионной композиции по любому из пп. 1-29.

31. Способ лечения инфекции или воспаления кожи по п. 30, где заболевание определено как акне или розацеа.

32. Способ лечения офтальмологического заболевания или состояния, включающий

местное введение на поверхность глаза субъекта, нуждающегося в таком лечении, суспензионной композиции по любому из пп. 1-29.

33. Местная суспензионная композиция по п. 1, где тетрациклин представляет собой кристаллический миноциклин в форме свободного основания.

5 34. Местная суспензионная композиция по п. 1, дополнительно содержащая один или более из солнцезащитного агента, ароматизатора и окрашивающего средства или красителя.

10 35. Местная суспензионная композиция по любому из пп. 1-29, 33 и 34, где композиция представляет собой суспензионную композицию миноциклина для лечения субъекта, страдающего от обыкновенных угрей, состоящая по существу из фармацевтически эффективного количества миноциклина, гидрофобной жидкой среды, которая не растворяет или минимально

растворяет тетрациклин, и полимерного углеводородного гелеобразующего агента для загущения композиции, где:

15 гидрофобная жидкая среда характеризуется, как (а) приводящая к растворению в среде менее 5% (масс./масс.) тетрациклинового активного ингредиента при комнатной температуре через 2 часа, как определено посредством ВЭЖХ-анализа, и/или (б) приводящая к образованию менее чем 4% (масс./масс.) 4-эпиминоциклина (когда в качестве активного ингредиента используется миноциклин) при хранении в течение 1  
20 месяца при комнатной температуре, как определено посредством ВЭЖХ-анализа.

36. Местная суспензионная композиция по любому из пп. 1-29, 33 и 34, содержащая: тетрациклин или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или полиморфы в суспендированной форме в композиции;

25 некомедогенную, гидрофобную жидкую среду, которая не растворяет или минимально растворяет тетрациклин; и полимерный углеводородный гелеобразующий агент для загущения суспензии.

37. Композиция по любому из пп. 1-29 или 33-36 для использования в качестве лекарственного средства.

38. Композиция по п. 37 для использования в лечении инфекции или воспаления кожи.

30 39. Композиция по п. 38 для использования в лечении акне или розацеа.

40. Композиция по п. 37 для использования в лечении офтальмологического заболевания или состояния.

41. Композиция по любому из пп. 1-29 или 33-36, дополнительно содержащая другой агент против акне.

35 42. Композиция, или композиция для использования по п. 41, где агент против акне представляет собой ретиноид, такой как третиноин, адапален или тазаротен.

40

45