

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **045615**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2023.12.12**

**(21)** Номер заявки  
**202091653**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2019.01.07**

**(51)** Int. Cl. *A61K 31/65* (2006.01)  
*A61P 17/02* (2006.01)  
*A61P 17/04* (2006.01)  
*A61P 17/10* (2006.01)  
*A61P 17/06* (2006.01)  
*A61P 17/00* (2006.01)

---

**(54) МИНОЦИКЛИН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ**

---

**(31)** 201741023993

**(32)** 2018.01.07

**(33)** IN

**(43)** 2020.12.23

**(86)** PCT/IB2019/000144

**(87)** WO 2019/135166 2019.07.11

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**Д-Р РЕДДИ'С ЛАБОРАТОРИС ЛТД.**  
**(IN)**

**(72)** Изобретатель:  
**Кулкарни Свати, Падхи Биджай**  
**Кумар, Аликунджу Шавас,**  
**Рагхуванши Раджеев Сингх (IN),**  
**Сидгидди Сринивас Рамчандра (US),**  
**Гаутам Анирудх (CH)**

**(74)** Представитель:  
**Фелицына С.Б. (RU)**

**(56)** US-A1-2012093892  
EP-A1-2221056

LEYDEN JAMES J ET AL.: "Clinical considerations in the treatment of acne vulgaris and other inflammatory skin disorders: a status report", DERMATOLOGIC CLI, ELSEVIER, USA, vol. 27, no. 1, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 1-15, XP009179750, ISSN: 1558-0520, DOI: 10.1016/J.DET.2008.07.008 "Oral antibiotics", Summary

BIKOWSKI J B: "SUBANTIMICROBIAL DOSE DOXYCYCLINE FOR ACNE AND ROSACEA", SKI, JACQ COMMUNICATIONS, INC. DARIEN, LE, vol. 2, no. 4, 1 July 2003 (2003-07-01), pages 234-245, XP009066452, ISSN: 1540-9740, the whole document

ZOUBOULIS C C ET AL.: "UPDATE AND FUTURE OF SYSTEMIC ACNE TREATMENT", DERMATO, S. KARGER AG, CH, vol. 206, no. 1, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 37-53, XP008021864, ISSN: 1018-8665, DOI: 10.1159/000067821, the whole document

---

**(57)** Настоящая заявка относится к способу лечения воспалительного заболевания кожи путем применения фармацевтической композиции, содержащей уменьшенную дозу миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение обеспечивает эффективную концентрацию миноциклина в плазме или интерстициальной жидкости для лечения воспалительного заболевания кожи.

---

**B1**

**045615**

**045615 B1**

### Родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет для Индийской патентной заявки № IN 201741023993, поданной 7 января 2018 года, полное раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящая заявка относится к способу лечения воспалительного заболевания кожи путем применения фармацевтической композиции, содержащей уменьшенную дозу миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение обеспечивает эффективную концентрацию миноциклина в плазме или интерстициальной жидкости для лечения указанного воспалительного заболевания кожи.

### Предшествующий уровень техники

Воспалительные заболевания кожи представляют собой такие состояния кожи, при которых воспалительные клетки (например, полиморфноядерные нейтрофилы и лимфоциты) проникают в кожу без явной или известной инфекционной этиологии. Симптомы воспалительных заболеваний кожи обычно включают эритему (покраснение), отек (отеку), зуд, повышение температуры поверхности и потерю функции.

Розацеа является одним из таких воспалительных заболеваний кожи, которое характеризуется воспалительными поражениями кожи, которые могут напоминать папулы и гнойнички угревой сыпи ("угреподобные" поражения). Это заболевание поверхностной кожной сосудистой системы, приводящее к эритеме, усиленному приливу крови и телеангиэктазии, которое встречается преимущественно у людей среднего возраста и практически никогда не наблюдается у подростков или молодых людей. В целом, розацеа - это тип воспаления, который проявляется как сыпь, похожая на другие покраснения/высыпания, которые вызывают область красной, чувствительной и воспаленной кожи. Такие высыпания вызваны раздражением, аллергией, инфекциями, основными заболеваниями и структурными дефектами кожи, включая закупоренные поры или сальные железы с нарушенной функцией. Со временем у людей с розацеа часто отмечается постоянное покраснение в центре лица. Симптомы, связанные с розацеа, включают папулы, пустулы, комедоны, белые угри или милиумы, узелки и кисты.

Фактически существует четыре различных типа розацеа, хотя у некоторых людей могут быть симптомы более чем одного типа одновременно. Четыре типа розацеа представляют собой:

- 1) эритематотелангиэктатическую розацеа: покраснение, гиперемия, видимые кровеносные сосуды;
- 2) папулопустулярную розацеа: покраснение, припухлость и угревидные высыпания;
- 3) фиматозную розацеа: кожа утолщается и имеет неровную структуру, покраснение и различные симптомы от других подтипов; и
- 4) офтальморозацеа: глаза красные и раздраженные, веки могут быть опухшими, и могут быть проявления, напоминающие ячмень.

Существует несколько подтипов розацеа, включая пиодермию лица (также известную как молниеносная розацеа), конглобатную розацеа или фиматозную розацеа, но не ограничиваясь ими.

Таким образом, заболевание, связанное с розацеа, представляет собой любое расстройство, которое может возникать параллельно с розацеа или быть фактором, способствующим вспышке розацеа, или может напоминать розацеа. Периоральный дерматит - это эритематозная, папулопустулярная сыпь на лице, напоминающая розацеа и/или угри, но обычно начинающаяся вокруг носа.

Розацеа представляет собой хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся покраснением лица, телеангиэктазиями, эритемой, папулами, пустулами и, в тяжелых случаях, ринофимой. Розацеа может быть связана с повышенными уровнями кателицидинов или с повышенными уровнями триптического фермента рогового слоя (SCTE). Розацеа включает любой из известных типов или подтипов, классифицированных в данной области техники.

Угревая сыпь является еще одним таким воспалительным заболеванием кожи, которое характеризуется различными типами поражений. Поражения, связанные с угревой сыпью, обычно классифицируются как невоспалительные или воспалительные. Спектр угревых поражений варьирует от невоспалительных открытых или закрытых комедонов; легких воспалительных угревых поражений с комедонами и небольшим количеством папул и пустул; умеренных воспалительных угревых поражений с комедонами; нескольких папул и пустул и нескольких узелков; или тяжелых воспалительных угревых поражений с комедонами, несколькими папулами и пустулами, множественными узелками и рубцами.

Существуют различные варианты лечения воспалительных заболеваний кожи, таких как розацеа. Заболевание лечат различными местными способами и/или терапевтическими средствами, включая местные и пероральные антибиотики, натрия сульфатамид и метронидазол.

Местное применение азелаиновой кислоты является альтернативой местному применению антибиотиков для лечения легких и умеренных поражений. Однако некоторые люди считают, что это может вызвать побочные эффекты, такие как жжение, покалывание, зуд, шелушение и сухость кожи.

Когда антибиотики неэффективны или плохо переносятся, пероральный изотретиноин может быть эффективным, однако он имеет различные побочные эффекты, которые переносятся не всеми. Крем ивермектин иногда используют для людей с розацеа. Он работает, убивая клеща *Demodex folliculorum*, а также уменьшает воспаление кожи. Бримонидин гель применяют для лечения покраснения лица. Это

приводит к кратковременной вазоконстрикции, но не влияет на телеангиэктазию. Некоторые лекарства, такие как клонидин (агонист альфа-2-рецепторов), могут снизить сосудистую дилатацию (расширение кровеносных сосудов), приводящую к приливу крови. Пероральные нестероидные противовоспалительные средства, такие как диклофенак, позволяют уменьшить дискомфорт и покраснение пораженной кожи. Сообщается, что ингибиторы кальциневрина, такие как мазь такролимус и крем пимекролимус, помогают некоторым пациентам с розацеа. Помимо лекарств, стойкая телеангиэктазия показала улучшения при хирургическом лечении, таком как сосудистый лазер или интенсивное импульсное световое излучение. Папулопустулярная розацеа также может поддаваться лечению с помощью лазерного лечения или радиочастотной терапии. Также могут быть полезны другие методы лечения, такие как прижигание, диатермия (электрохирургия) или склеротерапия (введение крепкого солевого раствора). Могут быть полезными нутрицевтики, предназначенные для лечения приливов, покраснения лица и воспаления.

Среди различных доступных вариантов лечения предпочтительными являются пероральные антибиотики, такие как доксициклин, которые значительно уменьшают воспаление. Они уменьшают покраснение, папулы, пустулы и глазные симптомы розацеа. Антибиотики обычно назначают на срок от 6 до 16 недель, продолжительность лечения зависит от степени тяжести розацеа. Время от времени часто требуются дальнейшие курсы, так как антибиотики не излечивают заболевание. Иногда другие пероральные антибиотики, такие как котримоксазол или метронидазол, назначают для резистентных случаев. Противовоспалительное действие антибиотиков изучается и, как было показано, они ингибируют функцию матриксных металлопротеиназ и, в свою очередь, уменьшают уровень кателицидинов и снижают воспаление.

В настоящее время в Соединенных Штатах Америки пероральный доксициклин продается под торговой маркой ORACEA® - капсулы по 40 мг для приема один раз в сутки - от Galderma Laboratories, одобренной FDA США в 2006 году. ORACEA® показан для лечения только воспалительных поражений (папулы и пустулы) розацеа у взрослых.

Тем не менее, ORACEA® имеет хорошо известные побочные эффекты, связанные с раздражением пищевода и изъязвлениями, которые серьезно беспокоят пациентов.

"МИНОЦИН®" представляет собой капсулу, содержащую 50, 75 или 100 мг миноциклина, и одобрен для лечения различных инфекций, вызванных чувствительными штаммами.

Использование миноциклина в более высоких дозировках сопровождается нежелательными явлениями, связанными с вестибулярной дисрегуляцией, такими как головокружение, нарушение координации или предобморочное состояние. В области лечения воспалительных состояний кожи, таких как розацеа, существует явный недостаток с точки зрения безопасных и коммерчески одобренных лекарственных форм миноциклина. Также не существует утвержденной лекарственной формы миноциклина для лечения воспалительных заболеваний кожи, таких как розацеа.

В данной области техники существует явная неудовлетворенная потребность в обеспечении альтернатив для лечения воспалительных заболеваний кожи, которые повышают возможность достижения эффективного лечения для большего числа людей. В связи с этим существует потребность в способах обеспечения эффективной дозы миноциклина для лечения воспалительных заболеваний кожи, которая максимизирует терапевтический эффект при одновременном устранении побочных эффектов.

Другими словами, существует потребность в обеспечении лекарственных форм миноциклина для лучшего соответствия лечению воспалительных заболеваний кожи, которые сводят к минимуму колебания или отклонения между пиковым и минимальным уровнями миноциклина в плазме или в интерстициальной жидкости с уменьшенными побочными эффектами.

В данной области техники хорошо известно, что пиковые колебания концентрации лекарственного средства критически влияют на клинический ответ, переносимость и, в конечном итоге, выбор подходящего лекарственного средства и лекарственных форм, необходимых для лечения воспалительных заболеваний кожи.

Соответственно, настоящая заявка относится к способу лечения воспалительного заболевания кожи, такого как розацеа, путем применения фармацевтической композиции, включающей уменьшенную дозу миноциклина, содержащую терапевтически эффективное количество миноциклина, для обеспечения необходимой концентрации миноциклина в плазме и/или интерстициальной жидкости для лечения указанного воспалительного заболевания кожи.

В настоящей заявке предложен способ лечения воспалительного заболевания кожи, такого как розацеа, путем применения фармацевтической композиции, включающей уменьшенную дозу миноциклина, для обеспечения эффективного лечения указанного воспалительного заболевания кожи.

Настоящая заявка предлагает способ лечения воспалительного заболевания кожи, такого как угревая сыпь, путем применения фармацевтической композиции, содержащей уменьшенную дозу миноциклина, для обеспечения эффективного лечения указанного воспалительного заболевания кожи.

Настоящая заявка также обеспечивает независимый от массы тела режим дозирования миноциклина в подходящей фармацевтической дозированной форме, содержащей уменьшенную дозу миноциклина, по сравнению с другими композициями миноциклина для лечения воспалительных заболеваний кожи.

### Краткое изложение сущности изобретения

В одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения воспалительного заболевания кожи путем применения композиции, содержащей уменьшенную дозу миноциклина.

В одном аспекте настоящая заявка относится к способу лечения воспалительного заболевания кожи, выбранного из розацеа, угревой сыпи, атопического дерматита, фолликулита, периорального дерматита, фотоповреждения, актинического кератоза, псориаза, лечения хронических ран, пролежней, фолликулярного кератоза, хирургических шрамов, шрамов от угревой сыпи, кист сальных желез, воспалительных дерматозов, поствоспалительной гиперпигментации, ксероза, зуда, плоского лишая, узловой чесотки, экземы и потницы, но не ограничиваясь этим.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей уменьшенную дозу миноциклина.

В еще одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения угревой сыпи путем применения фармацевтической композиции, содержащей уменьшенную дозу миноциклина.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления фармацевтическая композиция по настоящей заявке содержит примерно от 10 до 40 мг миноциклина.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения воспалительного заболевания кожи путем применения фармацевтической композиции, содержащей эквивалентную или уменьшенную дозу миноциклина, по сравнению с пероральной доксициклиновой композицией, содержащей 40 мг доксициклина.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей эквивалентную или уменьшенную дозу миноциклина, по сравнению с пероральной доксициклиновой композицией, содержащей 40 мг доксициклина.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения угревой сыпи путем применения фармацевтической композиции, содержащей эквивалентную или уменьшенную дозу миноциклина, по сравнению с пероральной доксициклиновой композицией, содержащей 40 мг доксициклина.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящая заявка относится к способу лечения воспалительного заболевания кожи путем применения пероральной фармацевтической композиции, содержащей примерно от 10 мг до 40 мг миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение приводит к в эквивалентной или улучшенной эффективности по сравнению с пероральной доксициклиновой композицией, содержащей 40 мг доксициклина.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения пероральной фармацевтической композиции, содержащей примерно от 10 до 40 мг миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение приводит к эквивалентной или улучшенной эффективности по сравнению с пероральной доксициклиновой композицией, содержащей 40 мг доксициклина.

В одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа у субъекта, нуждающегося в этом, включающему выбор субъекта, для которого лечение пероральной доксициклиновой композицией, содержащей 40 мг доксициклина, является эффективным или неэффективным, и применение пероральной фармацевтической композиции, содержащей эквивалентную или уменьшенную дозу миноциклина.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа у субъекта, нуждающегося в этом, включающему:

(a) выбор субъекта, для которого лечение пероральной доксициклиновой композицией, содержащей 40 мг доксициклина, является неэффективным, и применение пероральной фармацевтической композиции, содержащей эквивалентную или уменьшенную дозу миноциклина; или

(b) выбор субъекта, для которого лечение пероральной доксициклиновой композицией, содержащей 40 мг доксициклина, является эффективным, и применение пероральной фармацевтической композиции, содержащей уменьшенную дозу миноциклина.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления композиция по настоящей заявке содержит примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг или примерно 40 мг миноциклина.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления способ лечения розацеа снижает степень тяжести розацеа по сравнению с тяжестью розацеа до лечения, при оценке с использованием шкалы общей оценки исследователем (IGA).

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления указанный способ приводит к улучшенной эффективности, оцениваемой по IGA, по меньшей мере примерно у 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% или 75% субъектов по сравнению с оценкой IGA до лечения.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления указанный способ снижает показатель IGA по меньшей мере примерно на 25%, примерно на 50%, примерно 75% или примерно на 100% по сравнению с показателем IGA после применения пероральной доксициклиновой композиции, содержащей 40 мг доксициклина.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления указанный способ значительно умень-

шает количество воспалительных поражений по сравнению с количеством воспалительных поражений до лечения.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления указанный способ уменьшает количество воспалительных поражений у субъекта по меньшей мере примерно на 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% по сравнению с количеством воспалительных поражений до лечения.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления указанный способ уменьшает количество воспалительных поражений по меньшей мере примерно на 15%, примерно на 30%, примерно на 50% или примерно на 75% по сравнению с количеством воспалительных поражений после применения пероральной доксициклиновой композиции, включающей 40 мг доксициклина.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления композиция по настоящей заявке при пероральном применении в течение примерно 3 недель или менее обеспечивает максимальную концентрацию в плазме ( $C_{\max\text{SSP}}$ ) миноциклина, составляющую не более примерно 500 нг/мл.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления композиция по настоящей заявке при пероральном применении в течение примерно 3 недель или менее обеспечивает индекс флуктуации ( $FI_{\text{SSP}}$ ) примерно от 0,9 до 1,3 в плазме.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления композиция по настоящей заявке при пероральном применении в течение примерно 3 недель или менее обеспечивает по меньшей мере примерно на 30% более низкий индекс флуктуаций ( $FI_{\text{SSP}}$ ) [ $(C_{\max\text{SSP}} - C_{\min\text{SSP}}) / C_{\text{avgSSP}}$ ] в плазме, по сравнению с пероральным применением доксициклиновой композиции, содержащей 40 мг доксициклина.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления композиция по настоящей заявке при пероральном применении в течение примерно 3 недель или менее обеспечивает максимальную концентрацию в плазме ( $C_{\max\text{SSP}}$ ) по меньшей мере примерно на 10% ниже по сравнению с пероральным применением доксициклиновой композиции, содержащей 40 мг доксициклина.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления композиция по настоящей заявке при пероральном применении в течение примерно 3 недель или менее обеспечивает по меньшей мере примерно 10% снижение коэффициента вариации (CV%) максимальной концентрации в плазме ( $C_{\max\text{SSP}}$ ) по сравнению с пероральным применением доксициклиновой композиции, содержащей 40 мг доксициклина.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления композиция по настоящей заявке при пероральном применении в течение примерно 3 недель или менее обеспечивает по меньшей мере примерно 10% снижение коэффициента вариации (CV%) экспозиции миноциклина ( $AUC_{0-t_{\text{SSP}}}$ ) в плазме по сравнению с пероральным применением доксициклиновой композиции, содержащей 40 мг доксициклина.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления композиция по настоящей заявке при пероральном применении в течение примерно 3 недель или менее обеспечивает отношение концентрации в плазме ( $C_{\max\text{SSP}} : C_{\max\text{P}}$ ), являющееся по меньшей мере примерно на 30% более низким по сравнению с пероральным применением доксициклиновой композиции, содержащей 40 мг доксициклина.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления композиция по настоящей заявке при пероральном применении в течение примерно 3 недель или менее обеспечивает отношение концентрации в плазме ( $C_{\max\text{SSP}} : C_{\max\text{P}}$ ) по меньшей мере примерно 0,9.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления композиция по настоящей заявке при пероральном применении в течение примерно 3 недель или менее обеспечивает среднюю концентрацию в плазме ( $C_{\text{avgSSP}}$ ) по меньшей мере примерно на 20% ниже по сравнению с пероральным применением доксициклиновой композиции, содержащей 40 мг доксициклина.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления композиция по настоящей заявке при пероральном применении в течение примерно 3 недель или менее обеспечивает отношение экспозиции миноциклина в интерстициальной жидкости и плазме ( $AUC_{0-t_{\text{SSIF}}} / AUC_{0-t_{\text{SSP}}}$ ) по меньшей мере примерно на 10%, примерно на 20%, примерно на 30%, примерно на 40% или примерно на 50% выше по сравнению с пероральным применением доксициклиновой композиции, содержащей 40 мг доксициклина.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления композиция по настоящей заявке при пероральном применении в течение примерно 3 недель или менее обеспечивает отношение экспозиции миноциклина в интерстициальной жидкости и плазме ( $AUC_{0-t_{\text{SSIF}}} / AUC_{0-t_{\text{SSP}}}$ ) по меньшей мере примерно на 10%, примерно на 20%, примерно на 30%, примерно на 40% или примерно на 50% выше по сравнению с пероральным применением доксициклиновой композиции, содержащей 40 мг доксициклина.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления композиция по настоящей заявке, включающая дозу миноциклина примерно от 10 мг до 40 мг при пероральном применении в течение примерно 3 недель или менее, обеспечивает по меньшей мере один из следующих фармакокинетических параметров при измерении в образцах плазмы:

- (a)  $C_{\max\text{SSP}} / D$  примерно от 5 до 12 нг/мл/мг; или
- (b)  $AUC_{0-t_{\text{SSP}}} / D$  примерно от 60 до 114 нг/мл/мг.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления композиция по настоящей заявке, включающая дозу миноциклина примерно от 10 мг до 40 мг при пероральном применении, обеспечивает по меньшей мере один из следующих фармакокинетических параметров при измерении в образцах ин-

терстициальной жидкости:

(a)  $C_{\text{maxIF}}/D$  примерно от 1,8 до 3 нг/мл/мг; или

(b)  $AUC_{0-1F}/D$  примерно от 25 до 40 нг/мл/мг.

В одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа, включающему применение фармацевтической композиции, содержащей примерно от 10 мг до 40 мг миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления фармацевтическую композицию по настоящей заявке применяют один раз в сутки.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления фармацевтическую композицию по настоящей заявке применяют два раза в сутки.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления фармацевтическую композицию по настоящей заявке применяют с пищей или без пищи.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления фармацевтическую композицию по настоящей заявке готовят в форме пероральных таблеток, капсул, пилюль, минитаблеток, пеллет, гранул, порошка, суспензии или сиропа.

В одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения пероральной фармацевтической композиции, содержащей уменьшенную дозу миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанный способ обеспечивает независимый от массы тела режим дозирования для миноциклина.

В одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу приготовления пероральной фармацевтической композиции для лечения воспалительного заболевания кожи у субъекта, нуждающегося в этом. В одном варианте осуществления способ включает выбор и обеспечение миноциклина в композиции в эквивалентной или уменьшенной дозе миноциклина по сравнению с пероральной доксициклиновой композицией, содержащей 40 мг доксициклина. В одном варианте осуществления композиция обеспечивает эквивалентную или улучшенную эффективность по сравнению с пероральной доксициклиновой композицией, содержащей 40 мг доксициклина.

#### **Краткое описание чертежей**

На фиг. 1А и В показана средняя концентрация в плазме для ORACEA®, примера 1 и примера 3, для дня 1 и дня 21 соответственно, при проведении открытого фармакокинетического исследования с 6 группами.

Фиг. 2А и В показывают среднюю концентрацию в интерстициальной жидкости для ORACEA®, примера 1 и примера 3, для 1-го и 21-го дня, соответственно, при проведении открытого фармакокинетического исследования с 6 группами.

На фиг. 3 приведен показатель IGA "успеха лечения" для примера 1, примера 3, ORACEA® и плацебо при проведении 16-недельного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования в параллельной группе с контролируемой группой.

Фиг. 4 показывает изменение количества очагов для папулезных, пустулезных и узелковых поражений для примера 1, примера 3, ORACEA® и плацебо, при проведении 16-недельного многоцентрового рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования с параллельной группой.

На фиг. 5 показано изменение общего количества воспалительных поражений для примера 1, примера 3, ORACEA® и плацебо при проведении 16-недельного многоцентрового рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования с параллельной группой.

#### **Описание примерных вариантов осуществления**

Подробности одного или нескольких вариантов осуществления настоящего изобретения изложены в данной заявке. Модификации вариантов осуществления, описанных в этом документе, и других вариантов осуществления будут очевидны для специалистов в данной области техники после изучения информации, представленной в этом документе. Информация, представленная в этом документе, и, в частности, конкретные подробности описанных примерных вариантов осуществления, приведена, прежде всего, для ясности понимания, и не подразумевает ненужных ограничений. В случае конфликта, спецификация этого документа, включая определения, будет иметь приоритет.

Определения.

Используемые в настоящей заявке термины имеют следующие значения.

Настоящее изобретение может включать или состоять по существу из компонентов настоящего изобретения, а также других ингредиентов или элементов, описанных в настоящей заявке. Используемый здесь термин "содержащий" означает перечисленные элементы или их эквивалент по структуре или функции плюс любой другой элемент или элементы, которые не указаны. Термины "имеющий", "включающий" и "состоящий из" также следует понимать как открытые, если контекст не предполагает иное. Используемый в настоящей заявке термин "состоящий по существу из" означает, что изобретение может включать ингредиенты в дополнение к ингредиентам, перечисленным в формуле изобретения, но только в том случае, если дополнительные ингредиенты существенно не изменяют основные и новые характеристики заявленного изобретения. Используемый в настоящей заявке термин "состоящий из" означает,

что изобретение исключает дополнительные элементы, этапы или ингредиенты, не указанные в формуле изобретения.

Термины единственного числа, используемые в данном документе, понимаются как охватывающие множественное число, а также единственное или иное, четко упомянутое, где это необходимо. Например, ссылка на "наполнитель" включает ссылку на один или несколько таких наполнителей, а ссылка на "растворитель" включает ссылку на один или несколько таких растворителей.

Термины "примерно", "до", "в целом" и тому подобное следует понимать как изменяющие термин или значение таким образом, что они не являются абсолютными. Такие термины будут определяться обстоятельствами и терминами, которые они изменяют, как эти термины понятны специалистам в данной области техники. Это включает по меньшей мере степень ожидаемой экспериментальной ошибки, технической ошибки и инструментальной ошибки для данного эксперимента, техники или инструмента, используемого для измерения значения.

Термин "примерно" используется для обеспечения гибкости конечной точки числового диапазона, при условии, что данное значение может быть "немного выше" или "немного ниже" конечной точки. В качестве иллюстрации, числовой диапазон "примерно от 1 до 5" следует интерпретировать как включающий не только явно указанные значения примерно от 1 до 5, но также и отдельные значения, и поддиапазоны в пределах указанного диапазона. Таким образом, в этот числовой диапазон включены отдельные значения, такие как 2, 3 и 4, и поддиапазоны, такие как 1-3, 2-4 и 3-5 и т.д., а также 1, 2, 3, 4 и 5 по отдельности. Этот же принцип применим к диапазонам, в которых минимальное или максимальное значение указывается только для одного числового значения.

Термины "композиция" и "состав" относятся к смеси двух или более соединений, элементов или молекул. Также этот термин может использоваться для обозначения смеси одного или нескольких активных агентов с фармацевтически приемлемым наполнителем или наполнителями. Кроме того, термин "лекарственная форма" может включать одну или несколько композиций или составов, обеспеченных в форме для перорального применения, таких как таблетки, капсулы, пилюли, минитаблетки, пеллеты, гранулы, порошок, суспензия, сироп и тому подобное, или их смеси.

Используемые в настоящей заявке термины "необязательный" или "необязательно" означают, что описанное впоследствии событие или обстоятельство возникает, или не возникает или существует, и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит или существует, и случаи, когда оно не происходит.

Используемый в настоящей заявке термин "лечение", которые включает "облегчение", относится к излечению или существенному излечению состояния, а также к ослаблению по меньшей мере одного симптома состояния, и включает профилактическое лечение и терапевтическое лечение. Как будет признано специалистом в данной области техники, лечение, которое проводят до клинического проявления состояния, является профилактическим (т.е. оно защищает субъекта от развития состояния). Если лечение назначают после проявления состояния, лечение является терапевтическим (т.е. оно предназначено для уменьшения, улучшения, контроля, смягчения или поддержки существующего состояния и/или побочных эффектов, связанных с состоянием). Термины относятся к медицинскому контролю субъекта с намерением по существу излечить, улучшить, стабилизировать или по существу предотвратить состояние, включая профилактическое лечение, чтобы предотвратить, устранить, избежать, предупредить, остановить или помешать чему-либо произойти, или уменьшить серьезность того, что происходит, особенно с помощью предварительных действий, но не ограничиваясь этим. Как таковой, термин "лечение" включает ингибирование развития состояния, представляющего интерес; остановку или предотвращение развития интересующего состояния; уменьшение тяжести интересующего состояния; улучшение или облегчение симптомов, связанных с интересующим состоянием; индукцию регресса интересующего состояния или одного или нескольких симптомов, связанных с интересующим состоянием; и предотвращение интересующего состояния или развития интересующего условия, но не ограничиваясь этим.

Предполагается, что используемый в настоящей заявке термин "миноциклин" включает миноциклин, его фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемые фармакологически активные производные миноциклина, включая отдельные энантиомеры миноциклина (как правовращающий, так и левовращающий энантиомеры) в их по существу чистой форме и их фармацевтически приемлемые соли, смеси (в любом соотношении) энантиомеров миноциклина и их фармацевтически приемлемых солей и активные метаболиты миноциклина и их фармацевтически приемлемые соли; но не ограничивается этим. Химическое название миноциклина [4S-(4 $\alpha$ ,4a $\alpha$ ,5a $\alpha$ ,12a $\alpha$ )]-4,7-бис(диметиламино)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидро-3,10,12,12a-тетрагидрокси-1,11-диоксо-2-нафтаценкарбоксамид. Можно использовать твердую форму миноциклина. Альтернативно, например, миноциклин может быть аморфным или кристаллическим.

Термин "доксидоциклин", используемый в настоящей заявке, предназначен для включения доксициклина, его фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемых фармакологически активных производных доксициклина, включая как отдельные энантиомеры доксициклина в их по существу чистой форме, так и их фармацевтически приемлемые соли, смеси (в любом соотношении) энантиомеров доксициклина и их фармацевтически приемлемых солей, а также активные метаболиты доксицик-

лина и их фармацевтически приемлемых солей; но не ограничивается этим Химическое название доксициклина - (4S,4aR,5S,5aR,6R,12aR)-4-(диметиламино)-1,5,10,11,12a-пентагидрокси-6-метил-3,12-диоксо-4a,5,5a,6-тетрагидро-4H-тетрацен-2-карбоксамид. Можно использовать твердую форму доксициклина. Альтернативно, например, доксициклин может быть аморфным или кристаллическим.

Термин "доксициклиновая композиция", как он используется в настоящей заявке, включает пероральный доксициклин, выпускаемый под торговой маркой ORACEA® - 40 мг капсулы для приема один раз в сутки от Galderma Laboratories, одобренный FDA США с NDA № 050805 и рекомендованный для лечения только воспалительных поражений (папул и пустул) розацеа у взрослых. Композиция доксициклина включает ORACEA® или его фармацевтические эквиваленты или его терапевтические эквиваленты или более поздние одобренные лекарственные средства, которые обозначены как AB, оцененные FDA США в соответствии с "Перечнем зарегистрированных лекарственных средств с оценками терапевтической эквивалентности" (34-е издание), или лекарственные средства, получившие разрешение FDA США на продажу через подачу Сокращенного досье нового лекарственного препарата (ANDA) путем установления биоэквивалентности.

Используемый в настоящей заявке термин "коммерчески доступные композиции миноциклина" включает пероральный миноциклин, выпускаемый под торговой маркой SOLODYN® - таблетки 45 мг для приема один раз в сутки от Medicis Pharmaceutical Corp., одобренный FDA США с NDA № 050808 и предназначенный для лечения только воспалительных поражений не-узелковой умеренной и тяжелой угревой сыпи у пациентов 12 лет и старше. Коммерческие композиции миноциклина включают SOLODYN® или его фармацевтические эквиваленты или его терапевтические эквиваленты или более поздние разрешенные лекарственные средства, которые обозначены как AB, оцененные FDA США в соответствии с "Перечнем зарегистрированных лекарственных средств с оценками терапевтической эквивалентности" (34-е издание), или лекарственные средства, получившие разрешение FDA США на продажу через подачу Сокращенного досье нового лекарственного препарата (ANDA) путем установления биоэквивалентности.

Термин "фармацевтически приемлемые соли", как он используется в настоящей заявке, включает те соли, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для использования в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и подобных реакций, которые хорошо известны в данной области техники. Соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений по изобретению или по отдельности путем взаимодействия фармацевтически активного вещества, имеющего функцию свободного основания, с подходящей органической кислотой или неорганической кислотой. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают любые соли или сокристаллы миноциклина, выбранные из гидрохлорида, гидробромида, сульфата, цитрата, фосфата, малеата, формиата, ацетата, нитрата, мезилата, сукцината, бензоата и тому подобного, но не ограничиваются ими. Соли могут быть в сольватной, гидратной, полугидратной или безводной формах.

Используемый в настоящей заявке термин "терапевтически эффективное количество" относится к предписанному количеству миноциклина, которое составляет менее 45 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество миноциклина составляет примерно 44 мг, примерно 43 мг, примерно 42 мг, примерно 41 мг, примерно 40 мг, примерно 39 мг, примерно 38 мг, примерно 37 мг, примерно 36 мг, примерно 35 мг, примерно 34 мг, примерно 33 мг, примерно 32 мг, примерно 31 мг, примерно 30 мг, примерно 29 мг, примерно 28 мг, примерно 27 мг, примерно 26 мг, примерно 25 мг, примерно 24 мг, примерно 23 мг, примерно 22 мг, примерно 21 мг, примерно 20 мг, примерно 19 мг, примерно 18 мг, примерно 17 мг, примерно 16 мг, примерно 15 мг, примерно 14 мг, примерно 13 мг, примерно 12 мг, примерно 11 мг или примерно 10 мг. Такое терапевтически эффективное количество обеспечивает достаточную концентрацию миноциклина в плазме и/или интерстициальной жидкости для лечения воспалительного заболевания кожи. Ожидается, что указанное количество миноциклина будет достаточно низким, чтобы избежать серьезных побочных эффектов. Эффективное количество миноциклина и длительность лечения будут зависеть от возраста и физического состояния субъекта, которого лечат, тяжести состояния, характера сопутствующей терапии и подобных факторов в пределах знаний и опыта лечащего врача.

Термин "уменьшенная доза" относится к дозе миноциклина, где указанная доза включает менее 45 мг миноциклина. В некоторых вариантах осуществления указанная уменьшенная доза миноциклина включает примерно 40 мг, примерно 35 мг, примерно 30 мг, примерно 25 мг, примерно 20 мг, примерно 15 мг или примерно 10 мг миноциклина. В некоторых вариантах осуществления уменьшенная доза миноциклина составляет примерно 44 мг, примерно 43 мг, примерно 42 мг, примерно 41 мг, примерно 40 мг, примерно 39 мг, примерно 38 мг, примерно 37 мг, примерно 36 мг, примерно 35 мг, примерно 34 мг, примерно 33 мг, примерно 32 мг, примерно 31 мг, примерно 30 мг, примерно 29 мг, примерно 28 мг, примерно 27 мг, примерно 26 мг, примерно 25 мг, примерно 24 мг, примерно 23 мг, примерно 22 мг, примерно 21 мг, примерно 20 мг, примерно 19 мг, примерно 18 мг, примерно 17 мг, примерно 16 мг, примерно 15 мг, примерно 14 мг, примерно 13 мг, примерно 12 мг, примерно 11 мг или примерно 10 мг



миноциклина. Термин "уменьшенная доза" также может использоваться в настоящем документе для обозначения сравнений между Миноциклином и доксициклином. В этом отношении Миноциклин, который обеспечивается в уменьшенной дозе по сравнению с доксициклином, имеет уменьшенное количество мг. Например, менее 40 мг Миноциклина является сниженной дозой по сравнению с 40 мг доксициклина. Аналогично, термин "эквивалентная доза" может использоваться для обозначения сравнений между Миноциклином и доксициклином. В этом отношении Миноциклин, который обеспечивается в эквивалентной дозе по сравнению с доксициклином, имеет такое же количество мг. Например, 40 мг Миноциклина является эквивалентной дозой для 40 мг доксициклина.

Термин "суб-противомикробная доза" относится к количеству, не оказывающему значительного противомикробного действия на организм при введении такого количества.

Термин "воспалительное заболевание кожи" в контексте настоящего описания относится к заболеванию, приводящему к воспалительным поражениям, характеризующимся розацеа, угревой сыпью, атопическим дерматитом, фолликулитом, периоральным дерматитом, фотоповреждением, актиническим кератозом, псориазом, лечением хронических ран, пролежнями, фолликулярным кератозом, шрамами, включая хирургические шрамы и шрамы от угревой сыпи, кистами сальных желез, воспалительными дерматозами, поствоспалительной гиперпигментацией, ксерозом, зудом, плоским лишаем, узловатой почесухой, экземой или потницей.

Термин "розацеа", используемый в настоящей заявке, означает заболевание кожи, включающее воспалительные поражения (папулопустулярную розацеа - папулы, пустулы и узелки), сосудистую нестабильность и/или сосудистую эктазию (эритематотелангиэктатическую розацеа), отек, утолщение кожи и/или ринофиму (фиматозную розацеа), розовые угри или глазные изменения (офтальморозацеа), где полный спектр розацеа, включая её причины, симптомы и последствия, описан Национальным обществом розацеа, которое является организацией 501(c) (3) в Соединенных Штатах.

Термин "угревая сыпь", используемый в настоящей заявке, означает заболевание кожи, включающее все известные типы угревой сыпи, например, обыкновенные угри, кистозные угри, атрофические угри, бромидные угри, хлорные угри, инверсные угри, косметические угри, угри от моющих средств, эпидемические угри, солнечные угри, фульминантные угри, галогеновые угри, индуративные угри, йодидные угри, келоидный фолликулит, угри, вызванные механическими факторами, папулезные угри, помадные угри, предменструальные угри, пустулезные угри, фолликулярные папулы при цинге, папуло-некротический туберкулоид, уртикарные угри, осподобные угри, профессиональные угри, угри, вызванные пропионовыми бактериями, эксфолированные угри, угри, вызванные грамотрицательными бактериями, стероидные угри и узелково-кистозные угри.

Используемый в настоящей заявке термин "субъект" относится к человеку, который может страдать или не страдать воспалительным заболеванием кожи, являющемуся реципиентом пероральной фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке.

Используемый в настоящей заявке термин "пациент" относится к человеку, страдающему воспалительным заболеванием кожи, являющемуся реципиентом пероральной фармацевтической композиции, описанной в настоящей заявке.

Термин "эффективность" относится к уменьшению или ингибированию тяжести воспалительного заболевания кожи, такого как розацеа, где указанную степень тяжести оценивают путем подсчета воспалительных поражений, включая папулы, пустулы и/или узелки, до начала лечения; и подсчета воспалительных поражений после начала лечения; и оценки изменений в общем балле оценки (IGA) исследователем и/или количестве воспалительных поражений. При необходимости эффективность может быть количественно определена по уменьшению количества воспалительных поражений от исходного уровня до лечения, по улучшению по сравнению с исходным уровнем в баллах IGA или по уменьшению количества воспалительных поражений и баллов IGA. Используемый в настоящей заявке термин "успех лечения" может относиться к обнаружению эффективности.

Термин "эквивалентная эффективность" относится к сравнительному лечению с использованием двух разных композиций, где результирующая эффективность по существу одинакова. Например, если обработка двумя различными композициями в течение одного и того же периода времени приводит к по существу одинаковому снижению числа поражений, можно сказать, что композиции имеют эквивалентную или сопоставимую эффективность.

Термин "улучшенная эффективность" относится к сравнительному лечению с использованием двух разных композиций, где результирующая эффективность одной композиции выше по сравнению с другой композицией. Например, если обработка первой композицией и второй композицией в течение того же периода времени приводит к большему уменьшению числа воспалительных поражений для второй композиции по сравнению с первой композицией, говорят, что вторая композиция обладает улучшенной эффективностью по сравнению с первой композицией.

Термин "по существу" может быть использован для изменения термина или значения таким образом, что он не является абсолютным. Термин будет определяться обстоятельствами и терминами, которые он изменяет, как эти термины поняты специалистами в данной области техники. Этот термин указывает на приближение или некоторое отклонение, а не на совершенное и абсолютное значение. Скорее,

как он используется в контексте профилактического лечения, термин "по существу предотвращать" может относиться к ингибированию развития заболевания кожи, как у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию кожи, но у которого еще не диагностировали его наличие, ограничению тяжести развитого заболевания кожи, остановке развития заболевания кожи, и тому подобному.

Термин "балл по шкале общей оценки исследователем (IGA)", используемый в настоящей заявке, определяется квалифицированным медицинским работником, оценивающим состояние кожи субъекта, с использованием общей оценки состояния кожи при проведении исследования. Как правило, такие общие оценки присваивают значение степени розацеа, проявляемой кожей. В дополнение к оценке, выполненной медицинским работником, вклад субъекта и наблюдения за состоянием его кожи и ответ на различные вопросы (например, ощущение покалывания или жжения) также играют роль в определении назначенного балла IGA. Например, показатель IGA для розацеа (табл. 1) может варьировать от 0 (чистая) до 1 (почти чистая) до 2 (легкие поражения) до 3 (средние поражения) до 4 (тяжелые поражения).

Таблица 1

Степень	Балл по шкале	Клиническое описание
Чистая	0	Отсутствуют воспалительные поражения
Почти чистая	1	Очень мало мелких папул, пустул
Средняя	2	Немного мелких папул, пустул
Средняя	3	Несколько мелких или крупных папул, пустул
Тяжелая	4	Много мелких и/или крупных папул, пустул

Снижение количества воспалительных поражений определяют при каждом визите при исследовании, в частности, по абсолютному количеству воспалительных поражений или процентному изменению количества воспалительных поражений. Оценка улучшения включает определение степени или оценку тяжести розацеа на основании общего количества или числа воспалительных поражений.

Термин "розацеа от умеренной до тяжелой степени" относится по меньшей мере к 10 папулопустулярным поражениям до лечения. Например, субъект может иметь показатель IGA для розацеа примерно 3 или примерно 4 и, по меньшей мере, примерно 10, 12, 15, 20, 25 или более воспалительных папулопустулярных поражений до лечения. При использовании в настоящем документе у субъекта, имеющего "умеренную степень розацеа", показатель IGA по розацеа составляет примерно 3. При использовании в настоящей заявке у субъекта, имеющего "тяжелую степень розацеа", показатель IGA по розацеа составляет примерно 4.

Термин "интерстициальная жидкость", используемый в настоящей заявке, относится к внеклеточной жидкости, которая расположена вне кровеносных сосудов и в пространствах между клетками ткани, и не содержит крови и клеток крови, но может содержать неклеточные компоненты крови.

Используемый в настоящей заявке термин "равновесное состояние" относится к уровню концентрации миноциклина, при котором нет дальнейших различий, или имеется минимальное различие между пиковыми и минимальными концентрациями миноциклина в плазме или интерстициальной жидкости. Таким образом, в равновесном состоянии уровень концентрации миноциклина в плазме или интерстициальной жидкости по существу не колеблется в пределах интервала дозирования после повторных доз препарата. Равновесное состояние достигается примерно через 3 недели или менее при многократном или однократном ежедневном дозировании настоящей фармацевтической композиции, содержащей миноциклин. В определенных ситуациях равновесное состояние может быть достигнуто примерно через 4 недели.

Термин " $C_{maxP}$ " относится к максимальной концентрации в плазме.

Термин " $C_{maxIF}$ " относится к максимальной концентрации в интерстициальной жидкости.

Термин " $C_{minP}$ " относится к минимальной концентрации в плазме.

Термин " $C_{minIF}$ " относится к минимальной концентрации в интерстициальной жидкости.

Термин " $C_{maxSSP}$ " относится к максимальной концентрации в плазме, достигнутой в равновесном состоянии.

Термин " $C_{maxSSIF}$ " относится к максимальной концентрации в интерстициальной жидкости, достигнутой в равновесном состоянии.

Термин " $C_{minSSP}$ " относится к минимальной концентрации в плазме, достигнутой в равновесном состоянии.

Термин " $C_{minSSIF}$ " относится к минимальной концентрации в интерстициальной жидкости, достигнутой в равновесном состоянии.

Термин " $C_{maxP}/\text{Доза}$ " или " $C_{maxP}/D$ " относится к нормализованной по дозе максимальной концентрации в плазме.

Термин " $C_{maxIF}/\text{Доза}$ " или " $C_{maxIF}/D$ " относится к нормализованной по дозе максимальной концентрации в интерстициальной жидкости.

Термин " $C_{maxSSP}/\text{Доза}$ " или " $C_{maxSSP}/D$ " относится к нормированной по дозе максимальной концентрации в плазме, достигнутой в равновесном состоянии.

Термин " $C_{maxSSIF}/\text{Доза}$ " или " $C_{maxSSIF}/D$ " относится к нормализованной по дозе максимальной кон-

центрации в интерстициальной жидкости, достигнутой в равновесном состоянии.

Термин " $C_{avgP}$ " относится к средней концентрации миноциклина в плазме в течение 24-часового интервала дозирования, проявляемой при введении композиции.  $C_{avgP}$  рассчитывают как:

$$C_{avgP} = AUC_{0-tP} / (AUC \text{ в интервале } t = 24 \text{ часа в плазме}) / \text{Интервал дозирования (} t = 24 \text{)}$$

Термин " $C_{avgIF}$ " относится к средней концентрации миноциклина в интерстициальной жидкости в пределах 24-часового интервала дозирования, проявляемой при введении композиции.  $C_{avgIF}$  рассчитывают как:

$$C_{avgIF} = AUC_{0-tIF} / (AUC \text{ в интервале } t = 24 \text{ часа в интерстициальной жидкости})$$

Интервал дозирования ( $t = 24$ ).

Термин " $C_{avgSSP}$ " относится к средней концентрации миноциклина в плазме в течение 24-часового интервала дозирования, демонстрируемой при введении композиции.  $C_{avgSSP}$  рассчитывают как:

$$C_{avgSSP} = AUC_{0-tSSP} / (AUC \text{ через интервал } t = 24 \text{ ч в равновесном состоянии в плазме})$$

Интервал дозирования ( $t = 24$ ).

Термин " $C_{avgSSIF}$ " относится к средней концентрации миноциклина в интерстициальной жидкости в пределах 24-часового интервала дозирования, демонстрируемой при введении композиции.  $C_{avgSSIF}$  рассчитывают как:

$$C_{avgSSIF} = AUC_{0-tSSIF} / (AUC \text{ в интервале } t=24 \text{ ч в равновесном состоянии в интерстициальной жидкости})$$

Интервал дозирования ( $t = 24$ ).

Термин " $AUC_{0-tP}$ " относится к площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени; или экспозиции миноциклина от нулевого времени до времени  $t$ , где " $t$ " - это последний момент времени отбора проб с измеряемой концентрацией лекарственного средства.

Термин " $AUC_{0-tIF}$ " относится к области под кривой зависимости концентрации в интерстициальной жидкости от времени; или к экспозиции миноциклина от нулевого времени до времени  $t$ , где " $t$ " - это последний момент времени отбора проб с измеряемой концентрацией лекарственного средства.

Термин " $AUC_{0-tSSP}$ " относится к площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени; или к экспозиции миноциклина от нулевого времени до времени  $t$ , где " $t$ " - это последний момент времени отбора проб с измеряемой концентрацией лекарственного средства в равновесном состоянии.

Термин " $AUC_{0-tSSIF}$ " относится к области под кривой зависимости концентрации в интерстициальной жидкости от времени; или к экспозиции миноциклина от нулевого времени до времени  $t$ , где " $t$ " - это последний момент времени отбора проб с измеряемой концентрацией лекарственного средства в равновесном состоянии.

Термин " $AUC_{0-tP}/\text{Доза}$ " или " $AUC_{0-tP}/D$ " относится к нормализованной по дозе области под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от нулевого времени до времени  $t$ , где " $t$ " - это последний момент времени отбора проб с измеряемой концентрацией лекарственного средства.

Термин " $AUC_{0-tIF}/\text{Доза}$ " или " $AUC_{0-tIF}/D$ " относится к нормализованной по дозе области под кривой зависимости концентрации в интерстициальной жидкости от времени от нулевого времени до времени  $t$ , где " $t$ " - это последний момент времени отбора проб с измеряемой концентрацией лекарственного средства.

Термин " $AUC_{0-tSSP}/\text{Доза}$ " или " $AUC_{0-tSSP}/D$ " относится к нормализованной по дозе области под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от нулевого времени до времени  $t$ , где " $t$ " - это последний момент времени отбора проб с измеряемой концентрацией лекарственного средства в равновесном состоянии.

Термин " $AUC_{0-tSSIF}/\text{Доза}$ " или " $AUC_{0-tSSIF}/D$ " относится к нормализованной по дозе области под кривой зависимости концентрации в интерстициальной жидкости от времени от нулевого времени до времени  $t$ , где " $t$ " - это последний момент времени отбора проб с измеряемой концентрацией лекарственного средства в равновесном состоянии.

Термин "коэффициент вариации (CV)" относится к отношению стандартного отклонения к среднему значению, полученному из клинических данных. Он показывает степень изменчивости по отношению к среднему значению исследуемой популяции. CV выражают в процентах (%), и чем ниже % CV, тем точнее данные.

Термин "индекс флуктуации ( $FI_P$  или  $FI_{SSP}$ )" или "степень флуктуации ( $DOF_P$ )" относится к измерению вариации уровня лекарственного средства в плазме при введении, в течение интервала дозирования или в равновесном состоянии. Чем ближе индекс флуктуации к единице, тем меньше дисперсия в течение периода дозирования. Таким образом, снижение " $FI_P$  или  $FI_{SSP}$ " означает, что разница в пиковых и минимальных уровнях в плазме была уменьшена. Он выражается как отношение максимальной концентрации к минимальной концентрации после введения в соответствии с рекомендуемым интервалом дозирования и рассчитывается как:

$$\text{Индекс флуктуации (} FI_P \text{)} = [C_{\max P} - C_{\min P}] / C_{\text{avgP}}, \text{ или}$$

$$\text{Индекс флуктуации (} FI_{SSP} \text{)} = [C_{\max SSP} - C_{\min SSP}] / C_{\text{avgSSP}}$$

Термин "индекс флуктуации ( $FI_{IF}$  или  $FI_{SSIF}$ )" или "степень флуктуации ( $DOF_{IF}$ )" относится к изменению изменения уровня в интерстициальной жидкости лекарственного средства после введения, в течение интервала дозирования или в равновесном состоянии. Чем ближе индекс флуктуации к единице, тем меньше дисперсия в течение периода дозирования. Таким образом, уменьшенный " $FI_{IF}$  или  $FI_{SSIF}$ " озна-

чает, что разница в максимальных и минимальных уровнях в интерстициальной жидкости была уменьшена. Он выражается как отношение максимальной концентрации к минимальной концентрации после введения в соответствии с рекомендуемым интервалом дозирования и рассчитывается как:

$$\text{Индекс флуктуации (FI}_{IF}) = [C_{\max IF} - C_{\min P}] / C_{\text{avg}IF}, \text{ или}$$

$$\text{Индекс флуктуации (FI}_{SSIF}) = [C_{\max SSIF} - C_{\min SSIF}] / C_{\text{avg}SSIF}$$

Пероральные тетрациклиновые соединения известны для лечения воспалительных заболеваний кожи, таких как розацеа. Однако их более высокие дозы и повторное введение с более высокой степенью индекса флуктуаций или вариаций между пиковой и минимальной концентрацией плазмы влияют на режим лечения с более высокой частотой побочных эффектов. Давно ощущается необходимость в выборе варианта лечения с уменьшенной дозой, меньшим индексом флуктуации или дисперсией между пиковой и минимальной концентрацией в плазме.

Настоящее изобретение частично основано на неожиданных открытиях, раскрытых в данной заявке. Неожиданно, миноциклин обеспечивает сопоставимые результаты лечения в % снижения количества поражений для миноциклина (примерно 40 мг), что примерно на 100% больше по сравнению с доксициклином (40 мг) при эквивалентных дозах. Кроме того, % снижения количества поражений для миноциклина (примерно 20 мг) при половине дозы эквивалентен или превышает значения для доксициклина (40 мг) при полной дозе.

Кроме того, как свидетельствуют сравнительные данные, миноциклин обладает улучшенной эффективностью для лечения розацеа по сравнению с доксициклином в эквивалентной дозе и имеет эквивалентную эффективность при половинной дозе.

Соответственно, настоящая заявка относится к способу лечения воспалительного заболевания кожи с помощью уменьшенной дозы миноциклина.

В одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения воспалительного заболевания кожи, такого как розацеа, сниженной дозой миноциклина.

В одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения воспалительного заболевания кожи, такого как угревая сыпь, сниженной дозой миноциклина.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения воспалительного заболевания кожи сниженной дозой миноциклина для обеспечения эквивалентной или улучшенной эффективности по сравнению с пероральной композицией доксициклина, содержащей 40 мг доксициклина.

В одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения пероральной фармацевтической композиции, содержащей уменьшенную дозу миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение приводит к эквивалентной или улучшенной эффективности по сравнению с пероральной доксициклиновой композицией, включающей 40 мг доксициклина.

В одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения воспалительного заболевания кожи путем выбора и применения пероральной фармацевтической композиции, содержащей эквивалентную или уменьшенную дозу миноциклина, по сравнению с пероральной доксициклиновой композицией, содержащей 40 мг доксициклина, у субъекта, нуждающегося в этом.

В одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем выбора и применения пероральной фармацевтической композиции, содержащей эквивалентную или уменьшенную дозу миноциклина, по сравнению с пероральной доксициклиновой композицией, содержащей 40 мг доксициклина, у субъекта, нуждающегося в этом.

В одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения воспалительного заболевания кожи у субъекта, который включает:

(a) выбор субъекта, для которого лечение пероральной композицией доксициклина, содержащей 40 мг доксициклина, является неэффективным, и применение пероральной фармацевтической композиции, содержащей эквивалентную или уменьшенную дозу миноциклина; или

(b) выбор субъекта, для которого лечение пероральной композицией доксициклина, содержащей 40 мг доксициклина, является эффективным, и применение пероральной фармацевтической композиции, содержащей уменьшенную дозу миноциклина.

В одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа у субъекта, нуждающегося в этом, включающему выбор субъекта, для которого лечение пероральной доксициклиновой композицией, содержащей 40 мг доксициклина, является неэффективным, и применение пероральной фармацевтической композиции, включающей эквивалентную или уменьшенную дозу миноциклина.

В одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа у субъекта, нуждающегося в этом, включающему выбор субъекта, для которого лечение пероральной доксициклиновой композицией, содержащей 40 мг доксициклина, является неэффективным, и применение пероральной фармацевтической композиции, включающей эквивалентную дозу миноциклина.

В одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа у субъекта, нуждающегося в этом, включающему выбор субъекта, для которого лечение пероральной доксициклиновой композицией, содержащей 40 мг доксициклина, является неэффективным, и применение пероральной фармацевтической композиции, включающей уменьшенную дозу миноциклина.



у субъекта, нуждающегося в этом, где указанная композиция обеспечивает концентрацию в плазме, достаточную для уменьшения тяжести воспалительного заболевания кожи, такого как розацеа.

В одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения пероральной фармацевтической композиции, содержащей уменьшенную дозу миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанная композиция обеспечивает концентрацию в плазме, достаточную для снижения тяжести воспалительного заболевания кожи, такого как угревая сыпь.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящая заявка относится к способу лечения воспалительного заболевания кожи путем применения фармацевтической композиции, содержащей уменьшенную дозу миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанная композиция обеспечивает максимальную концентрацию в плазме ( $C_{maxP}$ ) не более примерно 500 нг/мл миноциклина при применении, чтобы уменьшить тяжесть воспалительного заболевания кожи.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей уменьшенную дозу миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанная композиция обеспечивает максимальную концентрацию в плазме ( $C_{maxP}$ ) не более примерно 500 нг/мл миноциклина при применении, чтобы уменьшить тяжесть розацеа.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящая заявка относится к способу лечения угревой сыпи путем применения фармацевтической композиции, содержащей уменьшенную дозу миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанная композиция обеспечивает максимальную концентрацию в плазме ( $C_{maxP}$ ) не более примерно 500 нг/мл миноциклина при применении, чтобы уменьшить тяжесть угревой сыпи.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящая заявка относится к способу лечения воспалительного заболевания кожи путем применения фармацевтической композиции, содержащей уменьшенную дозу миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанная композиция обеспечивает максимальную концентрацию в плазме ( $C_{maxP}$ ) не более примерно 500 нг/мл, примерно 450 нг/мл, примерно 440 нг/мл или примерно 430 нг/мл миноциклина при применении, для снижения тяжести воспалительного заболевания кожи.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей уменьшенную дозу миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанная композиция обеспечивает максимальную концентрацию в плазме ( $C_{maxP}$ ) не более примерно 500 нг/мл, примерно 450 нг/мл, или примерно 440 нг/мл, или примерно 430 нг/мл миноциклина при применении, для снижения тяжести розацеа.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящая заявка относится к способу лечения угревой сыпи путем применения фармацевтической композиции, содержащей уменьшенную дозу миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанная композиция обеспечивает максимальную концентрацию в плазме ( $C_{maxP}$ ) не более примерно 500 нг/мл, примерно 450 нг/мл, примерно 440 нг/мл или примерно 430 нг/мл миноциклина при применении для уменьшения тяжести угревой сыпи.

Известны пероральные тетрациклиновые соединения для лечения воспалительных заболеваний кожи, таких как розацеа. Однако их более высокие дозы и повторное применение с более высокой степенью индекса флуктуаций или вариаций между пиковой и минимальной концентрацией плазмы влияют на режим лечения с более высокой частотой побочных эффектов. Давно ощущается потребность в выборе варианта лечения с меньшим индексом флуктуации или дисперсией между пиковой и минимальной плазмой.

Соответственно настоящая заявка относится к способу лечения воспалительного заболевания кожи с более низким индексом флуктуации, который может приводить к меньшей частоте возникновения побочных эффектов.

В одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения воспалительного заболевания кожи путем применения фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанная композиция при пероральном применении обеспечивает более низкий индекс флуктуации ( $FI_P$ )  $[(C_{maxP}-C_{minP})/C_{avgP}]$  в плазме.

В одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанная композиция при пероральном применении обеспечивает существенно более низкий индекс флуктуации ( $FI_P$ )  $[(C_{maxP}-C_{minP})/C_{avgP}]$  в плазме.

В одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения угревой сыпи путем применения фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанная композиция при пероральном применении обеспечивает существенно более низкий индекс флуктуации ( $FI_P$ )  $[(C_{maxP}-C_{minP})/C_{avgP}]$  в плазме.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения воспалительного заболевания кожи путем применения фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанная композиция при

























но 500 нг/мл миноциклина для лечения указанной розацеа.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей уменьшенную дозу миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанная уменьшенная доза включает дозу миноциклина менее 45 мг, для обеспечения равновесной максимальной концентрации в интерстициальной жидкости не более примерно 200 нг/мл миноциклина для лечения указанной розацеа.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа, включающему применение фармацевтической композиции, содержащей примерно от 10 мг до 40 мг миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанное применение у субъекта приводит по меньшей мере к одному из следующих фармакокинетических параметров при измерении в образцах плазмы в день 1:

- (a)  $C_{maxP}$  примерно от 55 до 450 нг/мл;
- (b)  $AUC_{0-TP}$  примерно от 830 до 4080 нг\*ч/мл; или
- (c)  $C_{avgP}$  примерно от 30 до 215 нг/мл.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа, включающему применение фармацевтической композиции, содержащей примерно от 10 мг до 40 мг миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение у субъекта приводит по меньшей мере к одному из следующих фармакокинетических параметров при измерении в образцах интерстициальной жидкости в день 1:

- (a)  $C_{maxIF}$  примерно от 14 до 150 нг/мл;
- (b)  $AUC_{0-1F}$  примерно от 250 до 1625 нг\*ч/мл; или
- (c)  $C_{avgIF}$  примерно от 5 до 75 нг/мл.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа, включающему применение фармацевтической композиции, содержащей примерно от 10 мг до 40 мг миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанное применение у субъектам приводит по меньшей мере к одному из следующих стационарных фармакокинетических параметров при измерении в образцах плазмы:

- (a)  $C_{maxSSP}$  примерно от 70 до 440 нг/мл;
- (b)  $AUC_{0-tSSP}$  примерно от 830 до 4550 нг\*ч/мл; или
- (c)  $C_{avgSSP}$  примерно от 40 до 245 нг/мл.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа, включающему применение фармацевтической композиции, содержащей примерно от 10 мг до 40 мг миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение у субъекта приводит по меньшей мере к одному из следующих стационарных фармакокинетических параметров при измерении в образцах интерстициальной жидкости:

- (a)  $C_{maxSSIF}$  примерно от 15 до 150 нг/мл;
- (b)  $AUC_{0-tSSIF}$  примерно от 375 до 1845 нг\*ч/мл; или
- (c)  $C_{avgSSIF}$  примерно от 8 до 90 нг/мл.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей примерно 20 мг миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение приводит по меньшей мере к одному из следующих фармакокинетических параметров при измерении в образцах плазмы в день 1:

- (a)  $C_{maxP}$  примерно от 110 до 150 нг/мл;
- (b)  $AUC_{0-TP}$  примерно от 1210 до 1625 нг\*ч/мл; или
- (c)  $C_{avgP}$  примерно от 60 до 85 нг/мл.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей примерно 20 мг миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение приводит по меньшей мере к одному из следующих фармакокинетических параметров при измерении в образцах интерстициальной жидкости в день 1:

- (a)  $C_{maxIF}$  примерно от 37 до 60 нг/мл;
- (b)  $AUC_{0-1F}$  примерно от 500 до 680 нг\*ч/мл; или
- (c)  $C_{avgIF}$  примерно от 22 до 30 нг/мл.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей примерно 20 мг миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение приводит по меньшей мере к одному из следующих фармакокинетических параметров в равновесном состоянии при измерении в образцах плазмы:

- (a)  $C_{maxSSP}$  примерно от 140 до 190 нг/мл;
- (b)  $AUC_{0-tSSP}$  примерно от 1660 до 2245 нг\*ч/мл; или
- (c)  $C_{avgSSP}$  примерно от 80 до 110 нг/мл.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей примерно 20 мг миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение приводит по меньшей мере к одному из следующих фар-

макокинетических параметров в равновесном состоянии при измерении в образцах интерстициальной жидкости:

- (a)  $C_{\max\text{SSIF}}$  примерно от 52 до 70 нг/мл;
- (b)  $AUC_{0-\text{tSSIF}}$  примерно от 745 до 1010 нг\*ч/мл; или
- (c)  $C_{\text{avgSSIF}}$  примерно от 32 до 43 нг/мл.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей примерно 30 мг миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение приводит по меньшей мере к одному из следующих фармакокинетических параметров при измерении в образцах плазмы в день 1:

- (a)  $C_{\max\text{P}}$  примерно от 224 до 330 нг/мл;
- (b)  $AUC_{0-\text{tP}}$  примерно от 2215 до 3107 нг\*ч/мл; или
- (c)  $C_{\text{avgP}}$  примерно от 90 до 120 нг/мл.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей примерно 30 мг миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение приводит по меньшей мере к одному из следующих фармакокинетических параметров при измерении в образцах интерстициальной жидкости в день 1:

- (a)  $C_{\max\text{IF}}$  примерно от 70 до 95 нг/мл;
- (b)  $AUC_{0-\text{tIF}}$  примерно от 900 до 1215 нг\*ч/мл; или
- (c)  $C_{\text{avgIF}}$  примерно от 40 до 50 нг/мл.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей примерно 30 мг миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение приводит по меньшей мере к одному из следующих фармакокинетических параметров в равновесном состоянии при измерении в образцах плазмы:

- (a)  $C_{\max\text{SSP}}$  примерно от 215 до 290 нг/мл;
- (b)  $AUC_{0-\text{tSSP}}$  примерно от 2525 до 3415 нг\*ч/мл; или
- (c)  $C_{\text{avgSSP}}$  примерно от 140 до 180 нг/мл.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей примерно 30 мг миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение приводит по меньшей мере к одному из следующих фармакокинетических параметров в равновесном состоянии при измерении в образцах интерстициальной жидкости:

- (a)  $C_{\max\text{SSIF}}$  примерно от 80 до 110 нг/мл;
- (b)  $AUC_{0-\text{tSSIF}}$  примерно от 1025 до 1385 нг\*ч/мл; или
- (c)  $C_{\text{avgSSIF}}$  примерно от 50 до 65 нг/мл.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей примерно 40 мг миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение приводит по меньшей мере к одному из следующих фармакокинетических параметров при измерении в образцах плазмы в день 1:

- (a)  $C_{\max\text{P}}$  примерно от 325 до 440 нг/мл;
- (b)  $AUC_{0-\text{tP}}$  примерно от 3115 до 4080 нг\*ч/мл; или
- (c)  $C_{\text{avgP}}$  примерно от 160 до 215 нг/мл.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей примерно 40 мг миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение приводит по меньшей мере к одному из следующих фармакокинетических параметров при измерении в образцах интерстициальной жидкости в день 1:

- (a)  $C_{\max\text{IF}}$  примерно от 95 до 150 нг/мл;
- (b)  $AUC_{0-\text{tIF}}$  примерно от 1200 до 1625 нг\*ч/мл; или
- (c)  $C_{\text{avgIF}}$  примерно от 55 нг/мл до примерно 75 нг/мл.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей примерно 40 мг миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение приводит по меньшей мере к одному из следующих фармакокинетических параметров в равновесном состоянии при измерении в образцах плазмы:

- (a)  $C_{\max\text{SSP}}$  примерно от 285 до 410 нг/мл;
- (b)  $AUC_{0-\text{tSSP}}$  примерно от 3365 до 4550 нг\*ч/мл; или
- (c)  $C_{\text{avgSSP}}$  примерно от 175 до 245 нг/мл.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей примерно 40 мг миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение приводит по меньшей мере к одному из следующих фармакокинетических параметров в равновесном состоянии при измерении в образцах интерстициальной жидкости:

- (a)  $C_{\max\text{SSIF}}$  примерно от 105 до 145 нг/мл;
- (b)  $AUC_{0-\text{tSSIF}}$  примерно от 1365 до 1845 нг\*ч/мл; или





(b)  $AUC_{0-12h}/D$  примерно от 30 до 40 нг/мл/мг.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей примерно 40 мг миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, обеспечивающему при пероральном применении в течение примерно 3 недель или менее по меньшей мере один из следующих фармакокинетических параметров при измерении в образцах интерстициальной жидкости:

(a)  $C_{maxSSIF}/D$  примерно от 2,6 до 3,6 нг/мл/мг; или

(b)  $AUC_{0-12h}/D$  примерно от 34 до примерно 46 нг/мл/мг.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящая заявка относится к способу лечения воспалительного заболевания кожи или воспалительных поражений, возникающих в результате одного или более из розацеа, угревой сыпи, атопического дерматита, фолликулита, периорального дерматита, фотоповреждения, актинического кератоза, псориаза, лечения хронических ран, пролежней, фолликулярного кератоза, шрамов, включая хирургические шрамы и шрамы от угревой сыпи, кист саленных желез, воспалительных дерматозов, поствоспалительной гиперпигментации, ксероза, зуда, плоского лишая, узловатой почесухи, экземы и потницы.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления обеспечивается способ лечения розацеа путем применения пероральной фармацевтической композиции, содержащей уменьшенную дозу миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанная розацеа представляет собой папулопустулярную розацеа, розовые угри, эритематотелангиэктатическую розацеа, фиматозную розацеа, офтальморозацеа, розовые угри, пиодермию лица, конглобатную розацеа, легкую розацеа, умеренную розацеа, тяжелую розацеа, розацеа от легкой до умеренной степени тяжести или розацеа от умеренной до тяжелой степени.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления способ лечения угревой сыпи путем применения пероральной фармацевтической композиции, содержащей уменьшенную дозу миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанной угревой сыпью являются обыкновенные угри, кистозные угри, атрофические угри, бромидные угри, хлорные угри, инверсные угри, косметические угри, угри от моющих средств, эпидемические угри, солнечные угри, фульминантные угри, галогеновые угри, индуративные угри, йодидные угри, келоидный фолликулит, угри, вызванные механическими факторами, папулезные угри, помадные угри, предменструальные угри, пустулезные угри, фолликулярные папулы при цинге, папулонекротический туберкулоид, уртикарные угри, оспоподобные угри, профессиональные угри, угри, вызванные пропионовыми бактериями, эксфолиированные угри, угри, вызванные грамотрицательными бактериями, стероидные угри и узелково-кистозные угри.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления предложен способ лечения розацеа путем применения пероральной фармацевтической композиции, содержащей уменьшенную дозу миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанная розацеа характеризуется воспалительными поражениями.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления предложен способ лечения розацеа путем применения пероральной фармацевтической композиции, содержащей уменьшенную дозу миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанная розацеа характеризуется папулами, пустулами и/или узелками.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящая заявка относится к способу лечения воспалительного заболевания кожи путем применения фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество дозы миноциклина менее 45 мг, у субъекта, нуждающегося в этом, где воспалительное заболевание кожи включает розацеа.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящая заявка относится к способу лечения воспалительного заболевания кожи путем применения фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество дозы миноциклина менее 45 мг, у субъекта, нуждающегося в этом, где воспалительное заболевание кожи выбрано из группы, состоящей из папулопустулярной розацеа, эритематотелангиэктатической розацеа, фиматозной розацеа или офтальморозацеа, розовых угрей, пиодермии лица, конглобатной розацеа, легкой розацеа, умеренной розацеа, тяжелой розацеа, розацеа от легкой до умеренной степени тяжести или розацеа от умеренной до тяжелой степени.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящая заявка относится к способу лечения воспалительного заболевания кожи путем применения фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество дозы миноциклина менее 45 мг, у субъекта, нуждающегося в этом, где воспалительное заболевание кожи включает угревую сыпь.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления обеспечивается способ лечения розацеа путем применения уменьшенной дозы миноциклина, где указанное применение значительно снижает тяжесть розацеа по сравнению с тяжестью розацеа перед лечением.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления обеспечивается способ лечения розацеа путем применения уменьшенной дозы миноциклина, где указанное применение значительно уменьшает тяжесть розацеа по сравнению с тяжестью розацеа до лечения, и где указанную тяжесть розацеа оценивают по шкале IGA.









лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество миноциклина на дозу менее 45 мг, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанную композицию применяют перорально в форме пероральных таблеток, капсул, пилюль, минитаблеток, пеллет, гранул, порошка, суспензии, сиропа и тому подобного.

В одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения воспалительного заболевания кожи путем применения фармацевтической композиции, содержащей миноциклин или его фармацевтически приемлемую соль, у субъекта, нуждающегося в этом, и измерения концентрации миноциклина в плазме и/или интерстициальной жидкости у субъекта.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, в зависимости от обстоятельств, концентрация миноциклина в плазме и/или в интерстициальной жидкости может быть измерена раз в сутки, более чем один раз в сутки или реже чем раз в сутки в течение всего курса лечения, или в части курса лечения субъекта. В некоторых вариантах осуществления, например, измерения у субъекта могут быть осуществлены в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 недель.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать мониторинг измерений до тех пор, пока не будет достигнута и будет поддерживаться максимальная концентрация миноциклина в плазме и/или интерстициальной жидкости в равновесном состоянии в течение определенного периода времени. В некоторых вариантах, если равновесное состояние миноциклина достигается и поддерживается в течение определенного периода времени, дозу миноциклина можно поддерживать на протяжении всего курса лечения.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать определение максимальной концентрации в плазме в равновесном состоянии. В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать определение того, не превышает ли максимальная концентрация в плазме в равновесном состоянии примерно 500 нг/мл.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, в зависимости от обстоятельств может быть полезно использовать концентрацию миноциклина в плазме и/или в интерстициальной жидкости для определения ряда параметров. Например, в некоторых вариантах осуществления может быть полезно вычислить индекс флуктуации, как определено в настоящей заявке. В некоторых вариантах может быть полезно контролировать индекс флуктуаций. В некоторых вариантах осуществления может быть полезно определить, составляет ли индекс флуктуации примерно 1,0. В некоторых вариантах осуществления может быть полезно рассчитать любое изменение индекса флуктуации от первого момента времени при лечении до одного или нескольких дополнительных моментов времени во время лечения. В некоторых вариантах осуществления может быть полезно определить, составляет ли изменение индекса флуктуации менее примерно 30, 20 или 10%.

В одном варианте осуществления настоящая заявка относится к фармацевтической композиции, содержащей миноциклин, для лечения воспалительного заболевания кожи у субъекта, нуждающегося в этом, где указанная композиция находится в форме пероральных таблеток, капсул, пилюль, минитаблеток, пеллет, гранул, порошка, суспензии или сиропа.

В одном варианте осуществления настоящая заявка относится к фармацевтической композиции, содержащей миноциклин, для лечения розацеа у субъекта, нуждающегося в этом, где указанная композиция находится в форме пероральных таблеток, капсул, пилюль, минитаблеток, пеллет, гранул, порошка, суспензии или сиропа.

В одном варианте осуществления настоящая заявка относится к фармацевтической композиции, содержащей миноциклин, для лечения угревой сыпи у субъекта, нуждающегося в этом, где указанная композиция находится в форме пероральных таблеток, капсул, пилюль, минитаблеток, пеллет, гранул, порошка, суспензии или сиропа.

В одном аспекте вышеуказанного варианта осуществления фармацевтическая композиция миноциклина находится в форме композиций матричного типа, где миноциклин равномерно распределен в матрице одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления фармацевтическая композиция миноциклина находится в форме гастроретентивной системы, где указанная система предназначена для удержания в желудке в течение длительного времени и высвобождения миноциклина в верхнюю часть желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Различные подходы или системы для продления времени пребывания в желудке включают мукоадгезивные или биоадгезивные системы, системы высокой плотности, расширяемые или набухающие системы и флотурующие системы доставки лекарств, включая газогенерирующие системы.

В еще одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления фармацевтическая композиция миноциклина находится в форме осмотической системы доставки лекарственного средства, где указанная система включает слой миноциклина с набухающим в воде полимером (осмогеном) и слой осмотического вещества.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления фармацевтическая композиция миноциклина находится в форме композиции с модифицированным высвобождением, где указанная композиция содержит часть с немедленным высвобождением (IR) и/или часть с пролонгированным высвобождением.





бождением (IR); (ii) примерно 60 процентов миноциклина в части с пролонгированным высвобождением (ER); и (iii) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В еще одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение приводит к максимальной концентрации в интерстициальной жидкости в равновесном состоянии не более 200 нг/мл миноциклина; и указанная композиция содержит (i) примерно 20 процентов миноциклина в части с немедленным высвобождением (IR); (ii) примерно 80 процентов миноциклина в части с пролонгированным высвобождением (ER); и (iii) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В еще одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение приводит к максимальной концентрации в интерстициальной жидкости в равновесном состоянии не более 200 нг/мл миноциклина; и указанная композиция содержит (i) примерно 50 процентов миноциклина в части с немедленным высвобождением (IR); (ii) примерно 50 процентов миноциклина в части с пролонгированным высвобождением (ER); и (iii) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В еще одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение приводит к максимальной концентрации в интерстициальной жидкости в равновесном состоянии не более 200 нг/мл миноциклина; и указанная композиция содержит (i) примерно 70 процентов миноциклина в части с немедленным высвобождением (IR); (ii) примерно 30 процентов миноциклина в части с пролонгированным высвобождением (ER); и (iii) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В еще одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение приводит к максимальной концентрации в интерстициальной жидкости в равновесном состоянии не более 200 нг/мл миноциклина; и указанная композиция содержит (i) примерно 75 процентов миноциклина в части с немедленным высвобождением (IR); (ii) примерно 25 процентов миноциклина в части с пролонгированным высвобождением (ER); и (iii) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В еще одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение приводит к максимальной концентрации в интерстициальной жидкости в равновесном состоянии не более 200 нг/мл миноциклина; и указанная композиция содержит (i) примерно 80 процентов миноциклина в части с немедленным высвобождением (IR); (ii) примерно 20 процентов миноциклина в части с пролонгированным высвобождением (ER); и (iii) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В еще одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу лечения розацеа путем применения фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество миноциклина, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанное применение приводит к максимальной концентрации в интерстициальной жидкости в равновесном состоянии не более 200 нг/мл миноциклина; и указанная композиция содержит (i) примерно 60 процентов миноциклина в части с немедленным высвобождением (IR); (ii) примерно 40 процентов миноциклина в части с пролонгированным высвобождением (ER); и (iii) одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления части с немедленным высвобождением (IR) и/или с пролонгированным высвобождением (ER) присутствуют в форме гранул, пеллет, бусин, шариков, мини-таблеток, порошка и тому подобного, или их смесей.

В одном варианте осуществления настоящая заявка относится к способу приготовления фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество миноциклина.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к способу приготовления фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество дозы миноциклина менее 45 мг, где указанную композицию применяют перорально.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления способ включает обычные способы приготовления пероральной фармацевтической композиции, включающие влажное или сухое гранулирование с использованием гранулятора с псевдооживленным слоем или гранулятора с высоким сдвиговым усилием, прямое прессование, экструзию-сферонизацию, гранулирование/экструзию расплава, сушку распылением, отверждение распылением, лиофилизацию или любой другой традиционный способ, известный в данной области техники, но не ограничиваясь ими.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления способ включает покрытие или наслаивание миноциклина поверх инертных сердцевин с покрывающими или наслаивающими материалами, содержащими миноциклин и/или другие подходящие фармацевтические вспомогательные вещества, такие как связующие агенты, пластификаторы или дезинтегранты, над инертными сердцевинами.

Процесс нанесения покрытия или наслаивания включает любой способ, известный в данной области техники, такой как распыление суспензии или дисперсии указанного материала покрытия, содержащего миноциклин, в обычном поддоне для нанесения покрытия или оборудовании с псевдооживленным слоем (таким как Wurster или Glatt) с последующей сушкой сердцевин, но не ограничиваясь этим. В качестве альтернативы, указанные материалы для покрытия также могут быть нанесены порошковым покрытием, в котором сердцевинины поддерживают в липком состоянии, смесь материала для покрытия добавляется непрерывно или периодически, чтобы присоединить к липким сердцевинам, с последующей сушкой покрытых сердцевин, когда достигается необходимое покрытие.

"Инертная сердцевина", как используется в настоящей заявке, относится к фармацевтически приемлемому инертному субстрату, который обычно используется в области составов рецептур, который включает порошок или мультичастицу, такую как гранула, пеллета, бусина, шарик, крупинка, микрокапсула, миллисфера, нанокapsула, наносфера, микросфера или минитаблетка, не ограничиваясь этим, которые содержат по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из водорастворимых, нерастворимых в воде, набухающих в воде или не набухающих в воде материалов, таких как крахмал, сахар, микрокристаллическая целлюлоза, растительные камеди, воски и тому подобное.

Инертные сердцевинины также могут быть получены с помощью методик, известных специалисту в данной области техники, таких как влажное гранулирование, сухое гранулирование или экструзия-сферонизация и тому подобное. Инертные сердцевинины имеют диаметр в диапазоне от 125 до 600 микрон.

Подходящий растворитель (растворители), используемый для приготовления раствора миноциклина, выбран из воды, метанола, этанола, n-пропанола, изопропанола, дихлорметана, ацетона, абсолютного спирта и тому подобного или их смесей, но не ограничивается этим.

Подходящие примеры связующего агента (агентов), пригодного для использования в настоящей заявке, включают метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, пропиленгликоль, прежелатинизированный крахмал, оксид, такой как полиэтиленоксид и тому подобное, или их смеси, но не ограничиваются ими. Связующие агенты могут быть комбинацией двух или более агентов, таких как гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза. Связующие агенты, используемые в настоящей заявке, имеют вязкость примерно от 5 сантипуаз до 15 сантипуаз.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления часть с пролонгированным высвобождением (ER) получают путем покрытия части с немедленным высвобождением (IR) одним или несколькими модифицирующими высвобождение полимерами.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящая заявка относится к способу приготовления фармацевтической композиции миноциклина, содержащей часть с пролонгированным высвобождением (ER), где слой покрытия ER имеет толщину не более 200 мкм.

Подходящие примеры полимеров, модифицирующих высвобождение, которые можно использовать в настоящей заявке, включают незамещенные алкилцеллюлозы или простые эфиры целлюлозы, такие как этилцеллюлоза; и замещенные алкилцеллюлозы или простые эфиры целлюлозы, такие как гидроксилалкилцеллюлозы и карбоксилалкилцеллюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилэтилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза; полимеры и сополимеры акриловой и метакриловой кислот, такие как метилметакрилат, этоксиэтилметакрилаты, этилакрилат, аминоалкилметакрилатный сополимер, поли(акриловая кислота), поли(метакриловая кислота), полиакриламид и глицидилметакрилатные сополимеры; полиалкиленоксиды, такие как полиэтиленоксид и полипропиленоксид и сополимеры этиленоксида и пропиленоксида; поливиниловые спирты, камеди, синтетические смолы и тому подобное или их смеси, но не ограничиваются этим. Модифицирующие высвобождение полимеры могут присутствовать в количествах в диапазоне примерно от 5 до 45% по массе композиции.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция миноциклина по настоящей заявке может содержать одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из смазочных, глицеролевых, противослеживающих агентов, пластификаторов, дезинтегрантов или замутнителей, и тому подобного, или их смесей.

Смазочный, глицеролевый или противослеживающий агент могут быть использованы взаимозаменяемо в композиции по настоящей заявке и выбраны из стеаратов металлов, таких как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка; стеариновой кислоты, гидрогенизированного растительного масла, гидрогенизированного касторового масла, глицерилпальмитостеарата, глицерилбегената, полиэтиленгликоля, кукурузного крахмала, стеарилфумарата натрия, бензоата натрия, минерального масла, талька, коллоидного диоксида кремния, трисиликата магния, порошковой целлюлозы, крахмала, трехосновного фосфата кальция и тому подобного, или их смесей, но не ограничиваются ими. Количество таких агентов может составлять примерно от 0,1 мас.% до 10 мас.% от массы композиции.

Пластификатор, используемый в фармацевтической композиции по настоящей заявке, может быть использован в слое покрытия для повышения гибкости и прочности покрытия/слоя, и подходящий пластификатор может быть выбран из пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, триэтилцитрата, ацетилтри-

этилцитрата, диэтилфталата, дибutilфталата, дибutilсебагината, трибутилцитрата или их смесей, но не ограничивается ими. Пластификатор может присутствовать в количествах в диапазоне примерно от 0,1 мас.% до 20 мас.% от массы композиции.

Дезинтегрант, используемый в фармацевтической композиции по настоящей заявке, может быть выбран из кросповидона, крахмалгликолята натрия, кроскармеллозы натрия, кроскармеллозы калия, кроскармеллозы кальция, карбоксиметилцеллюлозы, прежелатинизированного крахмала, карбоксиметилкрахмала и тому подобного или их смесей, но не ограничивается ими. Дезинтегрант может присутствовать в количестве от 1 до 20 мас.% от массы композиции.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящего изобретения способ приготовления фармацевтической композиции, содержащей примерно от 10 мг до 40 мг миноциклина на дозу, включает этапы: (i) приготовления части с немедленным высвобождением (IR); и/или (ii) приготовления части с пролонгированным высвобождением (ER); (iii) объединения частей IR и/или ER с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами; и (iv) заполнения смеси (iii) в капсулу или прессования в таблетку.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящий способ приготовления фармацевтической композиции, содержащей дозу миноциклина менее 45 мг, включает этапы: (i) приготовления части с немедленным высвобождением (IR); и/или

(ii) приготовления части с пролонгированным высвобождением (ER); (iii) объединения частей IR и/или ER с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами; и (iv) заполнения смеси (iii) в капсулу или прессования в таблетку.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления способ включает объединение частей IR и ER в соотношении примерно 0:100, примерно 10:90, примерно 20:80, примерно 30:70, примерно 40:60, примерно 50:50, примерно 60:40, примерно 70:30, примерно 75:25, примерно 80:20, примерно 90:10 или примерно 100:0.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящий способ приготовления фармацевтической композиции, содержащей дозу миноциклина менее 45 мг, включает этапы: (i) приготовления части с немедленным высвобождением (IR); и/или (ii) приготовления части с пролонгированным высвобождением (ER); (iii) объединения частей IR и/или ER в соотношении примерно от 0:100 до 100:0 с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами; и (iv) заполнения смеси (iii) в капсулу или прессования в таблетку.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящий способ приготовления фармацевтической композиции, содержащей дозу миноциклина менее 45 мг, включает этапы: (i) приготовления части с немедленным высвобождением (IR); и/или (ii) приготовления части с пролонгированным высвобождением (ER); (iii) объединения частей IR и ER в соотношении примерно 20:80 с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами; и (iv) заполнения смеси (iii) в капсулу или прессования в таблетку.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящий способ приготовления фармацевтической композиции, содержащей дозу миноциклина менее 45 мг, включает этапы: (i) приготовления части с немедленным высвобождением (IR); и/или (ii) приготовления части с пролонгированным высвобождением (ER); (iii) объединения частей IR и ER в соотношении примерно 25:75 с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами; и (iv) заполнения смеси (iii) в капсулу или прессования в таблетку.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящий способ приготовления фармацевтической композиции, содержащей дозу миноциклина менее 45 мг, включает этапы: (i) приготовления части с немедленным высвобождением (IR); и/или (ii) приготовления части с пролонгированным высвобождением (ER); (iii) объединения частей IR и ER в соотношении примерно 30:70 с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами; и (iv) заполнения смеси

(iii) в капсулу или прессования в таблетку.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящий способ приготовления фармацевтической композиции, содержащей дозу миноциклина менее 45 мг, включает этапы: (i) приготовления интрагранулярной части; и/или (ii) приготовления экстрагранулярной части; (iii) смешивания (i) и (ii) с подходящими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, (iv) прессования смеси (iii) в таблетку; и (v) при необходимости, покрытия таблетки (iv) с использованием подходящего материала для покрытия.

В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию, содержащую миноциклин, также можно применять совместно (одновременно или последовательно) с одним или несколькими ценными фармацевтическими агентами в форме коммерчески доступных лекарственных форм или препаратов, которые могут быть разработаны в подходящей фармацевтически приемлемой лекарственной форме для лечения воспалительных заболеваний кожи или связанных с ними заболеваний.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая миноциклин, может быть подвергнута исследованиям растворения в 500 мл искусственного желудочного сока с pH 2,1, ацетатном буфере с pH 4,5 и фосфатном буфере с pH 6,8 с помощью аппарата Фарм. США Типа I со скоро-

стью 100 об/мин и при температуре 37°C до 3 ч.

Примеры фармацевтических агентов, которые можно применять совместно, включают системные и местные антибиотики, такие как тетрациклин, миноциклин, доксициклин, метронидазол, эритромицин и клиндамицин; или ретиноиды, такие как третиноин (витамин А или ретиноевая кислота), изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота), ацитретин и тому подобное, или их смеси, но не ограничиваются ими.

Настоящая заявка дополнительно иллюстрируется примерами, которые предоставлены просто для иллюстрации фармацевтической композиции, описанной выше, и не ограничивают область применения. Определенные модификации и эквиваленты будут очевидны для специалистов в данной области техники и предназначены для включения в объем настоящей заявки.

Настоящее изобретение поясняется ниже посредством ссылки на следующие примеры. Однако специалист в данной области поймет, что обсуждаемые конкретные способы и результаты являются просто иллюстрацией настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие применение. Следующие примеры могут включать компиляцию данных, которые представляют данные, собранные в разное время в ходе разработки и экспериментов, связанных с настоящим изобретением.

### Примеры

Примеры 1-5.

Были приготовлены фармацевтические композиции, включающие 40 мг, 30 мг, 20 мг или 10 мг миноциклина. Дополнительные подробности, касающиеся примерных композиций, используемых для этих неограничивающих примеров, изложены в табл. 1.

Таблица 1

Композиция	(масс.%)				
	Пример – 1 (эквив. 40 мг миноциклина)	Пример – 2 (эквив. 30 мг миноциклина)	Пример – 3 (эквив. 20 мг миноциклина)	Пример – 4 (эквив. 10 мг миноциклина)	Пример – 5 (эквив. 40 мг миноциклина)
Загрузка лекарства					
Инертная сердцевина	25,6	25,6	25,6	25,6	---
Миноциклина гидрохлорид	24,9	24,9	24,9	24,9	24,9
Гидроксипропилцеллюлоза	10,4	10,4	10,4	10,4	---
Гидроксипропил-метилцеллюлоза					
Микрокристаллическая целлюлоза	---	---	---	---	41,05
Полиэтиленгликоль 400	1,3	1,3	1,3	1,3	---
Тальк	3,6	3,6	3,6	3,6	---
Вода	Достаточное количество	Достаточное количество	Достаточное количество	Достаточное количество	Достаточное количество
Барьерная оболочка					
Гидроксипропил-метилцеллюлоза	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3
Полиэтиленгликоль 400	0,33	0,33	0,33	0,33	0,33
Тальк	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98
Вода	Достаточное количество	Достаточное количество	Достаточное количество	Достаточное количество	Достаточное количество
Оболочка, модифицирующая высвобождение					
Этилцеллюлоза	9,24	9,24	9,24	9,24	9,24
Гидроксипропил-метилцеллюлоза	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0

Триэтилцитрат	0,92	0,92	0,92	0,92	0,92
Тальк	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7
Изопропиловый спирт	Достаточное количество	Достаточное количество	Достаточное количество	Достаточное количество	Достаточное количество
Вода	Достаточное количество	Достаточное количество	Достаточное количество	Достаточное количество	Достаточное количество
Наружная оболочка					
Гидроксипропил-метилцеллюлоза	7,48	7,48	7,48	7,48	7,48
Полиэтиленгликоль 400	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74
Тальк	2,24	2,24	2,24	2,24	2,24
Вода	Достаточное количество	Достаточное количество	Достаточное количество	Достаточное количество	Достаточное количество
Любрикация					
Части верхней оболочки	80,4	80,4	80,4	80,4	80,4
Части барьерной оболочки	17,6	17,6	17,6	17,6	17,6
Тальк	1,96	1,96	1,96	1,96	1,96
Всего	100	100	100	100	100

Методика.

Примерные композиции могут быть приготовлены с использованием следующей методики.

(а) Что касается примерных композиций 1-4, как указано в табл. 1, дисперсию лекарственного средства готовили смешением миноциклина гидрохлорида, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, полиэтиленгликоля и талька в воде, и наслаивали на инертную сердцевину для получения загруженных лекарственным средством гранул.

(б) Что касается примерной композиции 5, как указано в табл. 1, лекарственное средство и микрокристаллическую целлюлозу подвергали влажному гранулированию. Затем влажную массу экструдировали, и экструдаты сферонизировали для приготовления таблеток лекарственного средства.

(с) Раствор барьерной оболочки готовили растворением гидроксипропилметилцеллюлозы с последующим добавлением полиэтиленгликоля и талька при перемешивании.

(d) Раствор для оболочки, модифицирующей высвобождение, готовили путем растворения необходимого количества этилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы в изопропиловом спирте с последующим добавлением триэтилцитрата.

(е) Часть с немедленным высвобождением (IR) готовили путем нанесения раствора барьерной оболочки, приготовленного на стадии (с), на загруженную лекарственным средством часть стадии (а) или стадии (b).

(f) Часть с пролонгированным высвобождением (ER) готовили путем нанесения раствора оболочки, модифицирующей высвобождение, как приготовлено на стадии (d), на загруженную лекарственным средством часть со стадии (а) или стадии (b) с последующим нанесением внешней оболочки или герметизирующей оболочки.

(g) Необходимое количество частей с верхней оболочкой и частей с барьерной оболочкой смешивали с тальком и заполняли в пустые желатиновые капсулы необходимого размера и паковали в подходящий фармацевтический флакон для хранения.

Пример 6.

Примерную фармацевтическую композицию, содержащую миноциклин, получали, как указано в табл. 2.



Таблица 2

Состав	Масс, %
Загруженная лекарством часть - 1	
Миноциклина гидрохлорид (например, до 40 мг миноциклина)	5,3
Микрокристаллическая целлюлоза	10,6
Гидроксипропилцеллюлоза LF	0,3
Полиэтиленоксид	0,5
Кроскармеллоза натрия	0,3
Натрия стеарилфумарат	0,001
Загруженная лекарством модифицирующая высвобождение и биоадгезивная часть - 2	
Миноциклина гидрохлорид	16,0
Микрокристаллическая целлюлоза	13,3
Гидроксипропилметилцеллюлоза	13,3
Полиэтиленоксид	39,9
Кроскармеллоза натрия	0,5
Натрия стеарилфумарат	0,026
Всего	100,0

#### Методика.

Примерные композиции могут быть приготовлены с использованием следующей методики.

(а) Указанные количества миноциклина гидрохлорида, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, полиэтиленоксида и кроскармеллозы натрия просеивали через подходящее сито.

(б) В смесь со стадии (а) добавляли смазки с использованием стеарилфумарата натрия для приготовления биоадгезивной части.

(с) Необходимое количество миноциклина гидрохлорида, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, полиэтиленоксида и кроскармеллозы натрия просеивали через подходящее сито.

(d) Смесь со стадии (с) подвергали смазке, используя стеарилфумарат натрия, для приготовления модифицирующей высвобождение части.

(е) Смесь со стадии (б) с добавлением смазки прессовали поверх части, модифицирующей высвобождение лекарственного средства, и биоадгезивной части в двухслойные таблетки.

Примеры 7, 8

Примерные фармацевтические композиции, содержащие миноциклин, были получены, как указано в табл. 3.

Таблица 3

Состав	Масс,%	
	Пример - 7	Пример - 8
Интрагранулярная часть		
Миноциклина гидрохлорид (эквив. 40 мг миноциклина)	10,3	28,1
Микрокристаллическая целлюлоза	50,0	21,1
Полиэтиленоксид	---	17,6
Гидроксипропилметилцеллюлоза	26,9	7,0
Изопропиловый спирт: Вода	Достаточное количество	Достаточное количество
Экстрагранулярная часть		
Микрокристаллическая целлюлоза	10,5	17,6
Коллоидный диоксид кремния	0,8	1,1
Натрия стеарилфумарат	1,5	1,1
Наружная оболочка		
Гидроксипропилметилцеллюлоза	---	4,6
Тальк	---	1,4
Полиэтиленгликоль	---	0,5
Вода	---	Достаточное количество
Всего	100	100

Методика.

Примерные композиции могут быть приготовлены с использованием следующей методики.

(a) Необходимое количество миноциклина гидрохлорида, микрокристаллической целлюлозы и/или полиэтиленоксида просеивали через подходящее сито.

(b) Необходимое количество микрокристаллической целлюлозы, коллоидного диоксида кремния и стеарилфумарата натрия просеивали через подходящее сито.

(c) Раствор гидроксипропилметилцеллюлозы готовили в смеси изопропилового спирта и воды.

(d) Порошковую массу со стадии (a) гранулировали с раствором со стадии (c).

(e) Гранулы со стадии (d) сушили в подходящей сушилке, и высушенные гранулы пропускали через подходящее сито.

(f) Пример 7. Высушенные гранулы со стадии (e) подвергали lubricации путем смешивания с порошковой массой со стадии (b), и прессовали в таблетки.

(g) Пример 8: Высушенные гранулы со стадии (e) подвергали lubricации путем смешивания с порошковой массой со стадии (b) и прессовали в таблетки с последующим покрытием композицией для наружной оболочки, как указано в примерах 1-5.

Пример 9.

Фармакокинетические параметры для фармацевтических композиций, как показано в примерах 1 и 3, изучали с использованием открытого фармакокинетического исследования с 6 группами. Исследование было проведено в общей сложности у 24 здоровых людей в 6 группах, рандомизированных для получения разовой дозы композиции из примеров 1 и 3; и ORACEA® - 40 мг капсул доксициклина перорально. Субъекты получали лечение в 1-й день с последующим отбором проб и продолжали самостоятельное применение в течение следующих 19 дней. На уровне равновесного состояния в день 21 субъекты находились под наблюдением за дозировкой с последующим отбором проб и проверкой через 24 часа. Выполняли отбор проб плазмы и интерстициальной жидкости, и результаты показаны в следующей табл. 4, табл. 5, табл. 6, табл. 7 и табл. 8.

Таблица 4

## Образец плазмы

Параметры	День 1			День 21		
	Прим.-1	Прим.-3	ORACEA®	Прим.-1	Прим.-3	ORACEA®
C <sub>max</sub> (нг/мл)	382,83	130,68	405,86	337,74	164,46	701,85
C <sub>min</sub> (нг/мл)	3,29	4,01	5,2	96,96	35,11	38,96
C <sub>avg</sub> (нг/мл)	187,43	73,53	211	210,01	95,76	44,62
AUC <sub>0-t</sub> (нг*ч/мл)	3549,64	1412,31	4377,52	3957,62	1953,92	6074,76
T <sub>max</sub> (ч)	1,75	1,75	1,75	1,50	1,50	1,50

Таблица 5

## Индекс флуктуации в равновесном состоянии в образцах плазмы

Параметры	День 21								
	Пример -1			Пример -3			ORACEA®		
	Среднее	SD*	%KB	Среднее	SD	%KB	Среднее	SD	%KB
C <sub>max</sub> (нг/мл)	337,74	95,45	28,26	164,46	70,87	43,09	701,85	534,2	76,11
AUC <sub>0-t</sub> (нг*ч/мл)	3957,62	1099	27,77	1953,92	645,8	33,05	6074,76	1980	32,59
Индекс флуктуации**	1,15			1,35			1,51		

\* SD - Стандартное отклонение

\*\* Индекс флуктуации -  $[(C_{max}-C_{min})/C_{avg}]$ 

Таблица 6

## Вариации в образцах плазмы

Параметры	% Вариации от Дня 1 до Дня 21		
	Пример -1	Пример -3	ORACEA®
C <sub>max</sub> (нг/мл)	-12%	21%	42%
AUC <sub>0-t</sub> (нг*ч/мл)	11%	28%	28%
Индекс флуктуации	14%	57%	59%

Таблица 7

## Образец интерстициальной жидкости

Параметры	День 1			День 21		
	Прим.-1	Прим.-3	ORACEA®	Прим.-1	Прим.-3	ORACEA®
C <sub>max</sub> (нг/мл)	109,68	42,94	81,52	125,69	60,64	114,69
C <sub>min</sub> (нг/мл)	2,8	1,2	0,8	39,9	16,4	33,3
C <sub>avg</sub> (нг/мл)	63,6	26,3	49,5	76,9	37,1	26,6
AUC <sub>0-t</sub> (нг*ч/мл)	1412,29	589,89	1088,55	1604,77	877,82	1573,63
T <sub>max</sub> (ч)	3,00	3,50	4,00	3,00	4,00	4,00

Таблица 8

## Отношение в образцах интерстициальной жидкости и плазмы

Параметры	Отношение в интерстициальной жидкости и плазме (%)					
	Пример -1		Пример -2		ORACEA®	
	День 1	День 21	День 1	День 21	День 1	День 21
AUC <sub>0-t</sub> (нг*ч/мл)	40	41	42	45	25	26
C <sub>avg</sub> (нг/мл)	34	37	36	39	23	22

Пример 10.

Фармацевтические композиции, показанные в примерах 1 и 3, были изучены в 16-недельном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с параллельными группами для оценки эффективности. Субъекты, которым было не менее 18 лет, с диагнозом папулопустулярная розацеа были произвольно распределены в 4 различные группы лечения (по 50 субъектов в каждой из групп 1-4). Каждый субъект был распределен в одну из групп лечения, получая разовую дозу из примера 1 (группа 1) и примера 3 (группа 2); ORACEA® - капсулы доксицилина 40 мг (группа 3); и капсулы плацебо (группа 4) перорально в течение 16 недель. Визиты испытуемых были запланированы на скрининг, базовый уровень (день 1) и недели 4, 8, 12 и 16.

Клиническую оценку эффективности проводили на основе доли субъектов с IGA "успех лечения (снижение степени IGA)" и снижения общего количества воспалительных поражений (сумма папул, пус-

тул и узелков) от исходного уровня (день 1) до недель 4, 8, 12 и 16. Результаты показаны в следующей табл. 9 (IGA "успех лечения"), табл. 10 (общее изменение воспалительных поражений), табл. 11 (значения P) и на фиг. 6-8.

Таблица 9

Популяция субъектов	IGA «успех лечения» N (%)
Пример 1 N=53	35 (66,04%)
Пример 3 N=47	15 (31,91%)
ORACEA® N=48	16 (33,33%)
Плацебо N=52	6 (11,54%)

Таблица 10

Популяция субъектов	Папулы, изменение числа поражений (SD*)	Пустулы, изменение числа поражений (SD*)	Узелки, изменение числа поражений (SD*)	Общее изменение воспалительных поражений (SD)
Пример 1 N=53	-13,2 (7,94)	-5,8 (6,16)	-0,2 (0,48)	-19,2 (9,73)
Пример 3 N=47	-8,6 (9,10)	-4,0 (7,8)	-0,1 (0,50)	-12,7 (12,80)
ORACEA® N=48	-7,3 (11,44)	-3,0 (7,89)	-0,1 (0,62)	-10,5 (15,20)
Плацебо N=52	-3,1 (7,92)	-4,3 (6,02)	0,2 (1,21)	-7,2 (10,06)

\*\*SD - стандартное отклонение, %

Таблица 11

Параметры	Значения P	
	IGA «успеха лечения»	Общее изменение воспалительных поражений
Пример 1 против плацебо	<0,0001	<0,0001
Пример 3 против плацебо	0,0133	0,0246
Пример 1 против ORACEA®	0,0010	0,0004
Пример 1 против Примера 3	0,0007	0,0076
Пример 3 против ORACEA®	0,8828	0,3781

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение пероральной фармацевтической композиции, содержащей дозу миноциклина, не зависящую от массы тела, от 10 мг до 40 мг, для лечения папулопустулярной розацеа, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом  $C_{max}$  в плазме у указанного субъекта достигается примерно через 1,75 ч после введения, а  $C_{maxSSP}$  миноциклина составляет не более 500 нг/мл, где введение композиции снижает показатель по шкале IGA у субъекта по меньшей мере на один балл по сравнению с показателем по шкале IGA до введения композиции и уменьшает количество воспалительных поражений у субъекта по меньшей мере на 60% по сравнению с количеством воспалительных поражений до введения композиции.

2. Применение по п.1, где указанное введение композиции снижает количество воспалительных поражений у субъекта по меньшей мере примерно на 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% по сравнению с количеством воспалительных поражений до введения композиции.

3. Применение по п.1, где указанная композиция при пероральном введении в течение примерно 3 недель или менее обеспечивает снижение по меньшей мере примерно на 30% ( $FI_{SSP}$ )  $[(C_{maxSSP} - C_{minSSP}) / C_{avgSSP}]$  в плазме по сравнению с пероральным применением доксициклиновой композиции, содержащей 40 мг доксициклина, где  $FI_{SSP}$  - индекс флуктуации,  $C_{maxSSP}$  - максимальная концентрация миноциклина в плазме,  $C_{minSSP}$  - минимальная концентрация миноциклина в плазме,  $C_{avgSSP}$  - средняя концентрация в плазме миноциклина.

4. Применение по п.1, где указанная композиция при пероральном введении в течение примерно 3 недель или менее обеспечивает  $FI_{SSP}$  примерно от 0,9 до 1,3 в плазме.

5. Применение по п.1, где указанная композиция при пероральном введении в течение примерно

3 недели или менее обеспечивает снижение  $C_{\max\text{SSP}}$  по меньшей мере примерно на 10% по сравнению с пероральным применением доксициклиновой композиции, содержащей 40 мг доксициклина.

6. Применение по п.1, где указанная композиция при пероральном введении в течение примерно 3 недели или менее обеспечивает снижение коэффициента вариации (CV%)  $C_{\max\text{SSP}}$  по меньшей мере примерно на 10% по сравнению с пероральным применением доксициклиновой композиции, содержащей 40 мг доксициклина.

7. Применение по п.1, где указанная композиция при пероральном введении в течение примерно 3 недели или менее обеспечивает снижение коэффициента вариации (CV%)  $AUC_{0-t\text{SSP}}$  в плазме по меньшей мере примерно 10% по сравнению с пероральным применением доксициклиновой композиции, содержащей 40 мг доксициклина, где  $AUC_{0-t\text{SSP}}$  - экспозиция миноциклина в плазме.

8. Применение по п.1, где указанная композиция при пероральном введении в течение примерно 3 недели или менее обеспечивает соотношение концентраций в плазме ( $C_{\max\text{SSP}}:C_{\max\text{P}}$ ) по меньшей мере примерно на 30% ниже по сравнению с пероральным применением доксициклиновой композиции, содержащей 40 мг доксициклина, где  $C_{\max\text{P}}$  - максимальная концентрация в плазме.

9. Применение по п.1, где указанная композиция при пероральном введении в течение примерно 3 недели или менее обеспечивает соотношение концентраций в плазме ( $C_{\max\text{SSP}}:C_{\max\text{P}}$ ) по меньшей мере примерно 0,9.

10. Применение по п.1, где указанная композиция при пероральном введении в течение примерно 3 недели или менее обеспечивает  $C_{\text{avgSSP}}$  по меньшей мере примерно на 20% ниже по сравнению с пероральным применением доксициклиновой композиции, содержащей 40 мг доксициклина, где  $C_{\text{avgSSP}}$  - средняя концентрация миноциклина в плазме.

11. Применение по п.1, где указанная композиция при пероральном введении в течение примерно 3 недели или менее обеспечивает отношение экспозиции миноциклина в интерстициальной жидкости и плазме ( $AUC_{0-t\text{SSIF}}/AUC_{0-t\text{SSP}}$ ) по меньшей мере примерно на 10% выше по сравнению с пероральным применением доксициклиновой композиции, содержащей 40 мг доксициклина.

12. Применение по п.1, где указанная композиция при пероральном введении в течение примерно 3 недели или менее обеспечивает отношение экспозиции миноциклина в интерстициальной жидкости и плазме ( $AUC_{0-t\text{SSIF}}/AUC_{0-t\text{SSP}}$ ) по меньшей мере примерно на 10% выше по сравнению с пероральным применением доксициклиновой композиции, содержащей 40 мг доксициклина.

13. Применение по п.1, где указанная композиция при пероральном введении в течение примерно 3 недели или менее обеспечивает по меньшей мере один из следующих фармакокинетических параметров при измерении в образцах плазмы:

- (a)  $C_{\max\text{SSP}}/D$  примерно от 5 до 12 нг/мл/мг, и
- (b)  $AUC_{0-t\text{SSP}}/D$  примерно от 60 до 114 нг/мл/мг,

где  $C_{\max\text{SSP}}/D$  - нормализованная по дозе максимальная концентрация миноциклина в плазме, а  $AUC_{0-t\text{SSP}}/D$  - нормализованная по дозе экспозиция миноциклина в плазме.

14. Применение по п.1, где указанная композиция при пероральном введении обеспечивает по меньшей мере один из следующих фармакокинетических параметров при измерении в образцах интерстициальной жидкости:

- (a)  $C_{\max\text{IF}}/D$  примерно от 1,8 до 3 нг/мл/мг, и
- (b)  $AUC_{0-t\text{IF}}/D$  примерно от 25 до 40 нг/мл/мг,

где  $C_{\max\text{IF}}/D$  - нормализованная по дозе максимальная концентрация миноциклина в интерстициальной жидкости, а  $AUC_{0-t\text{IF}}/D$  - нормализованная по дозе экспозиция миноциклина в интерстициальной жидкости.

15. Применение по п.1, где указанная композиция находится в форме таблетки, капсулы, пилюли, минитаблетки, пеллеты, гранул, порошка, суспензии или сиропа.

16. Применение по п.1, где указанную композицию применяют один или два раза в сутки.

17. Применение по п.1, где указанную композицию применяют с пищей или без пищи.

18. Применение по п.1, где указанное применение дополнительно включает выбор субъекта, для которого предыдущее лечение пероральной доксициклиновой композицией, содержащей 40 мг доксициклина, является эффективным или неэффективным.

19. Применение по п.18, где указанное применение дополнительно включает выбор субъекта, для которого лечение пероральной доксициклиновой композицией является неэффективным, и применение пероральной фармацевтической композиции, содержащей эквивалентную дозу или уменьшенную дозу миноциклина.

20. Применение по п.18, где указанное применение дополнительно включает выбор субъекта, для которого лечение пероральной доксициклиновой композицией является эффективным, и применение пероральной фармацевтической композиции, содержащей эквивалентную дозу или уменьшенную дозу миноциклина.

21. Способ лечения папулопустулезной розацеа у субъекта, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение фармацевтической композиции, содержащей дозу миноциклина, не зависящую от массы тела, от 10 до 40 мг, при этом  $C_{\text{max}}$  в плазме у указанного субъекта достигается примерно через

1,75 ч после введения, а  $C_{\max\text{SSP}}$  миноциклина составляет не более 500 нг/мл, где введение композиции снижает показатель по шкале IGA у субъекта по меньшей мере на один балл по сравнению с показателем по шкале IGA до введения композиции и уменьшает количество воспалительных поражений у субъекта по меньшей мере на 60% по сравнению с количеством воспалительных поражений до введения композиции.

22. Способ по п.21, где указанная композиция при пероральном введении в течение примерно 3 недель или менее обеспечивает  $FI_{\text{SSP}}$  примерно от 0,9 до 1,3 в плазме.

23. Способ по п.21, где указанная композиция при пероральном введении в течение примерно 3 недель или менее обеспечивает соотношение концентраций в плазме ( $C_{\max\text{SSP}}:C_{\max\text{P}}$ ) по меньшей мере примерно 0,9.

24. Способ по п.21, где указанная композиция при пероральном введении в течение около 3 недель или менее обеспечивает по меньшей мере один из следующих фармакокинетических параметров при измерении в образцах плазмы:

(c)  $C_{\max\text{SSP}}/D$  примерно от 5 до 12 нг/мл/мг; и

(d)  $AUC_{0-t\text{SSP}}/D$  примерно от 60 до 114 нг/мл/мг.

25. Способ по п.21, где указанная композиция при пероральном введении обеспечивает по меньшей мере один из следующих фармакокинетических параметров при измерении в образцах интерстициальной жидкости:

(c)  $C_{\max\text{IF}}/D$  примерно от 1,8 до 3 нг/мл/мг; и

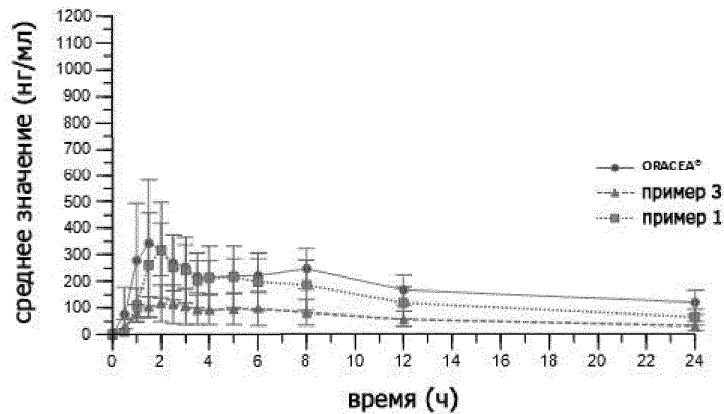
(d)  $AUC_{0-t\text{IF}}/D$  примерно от 25 до 40 нг/мл/мг.

26. Способ по п.21, где указанная композиция находится в форме таблетки, капсулы, пилюли, минитаблетки, pellets, гранул, порошка, суспензии или сиропа.

27. Способ по п.21, где указанную композицию вводят один или два раза в сутки.

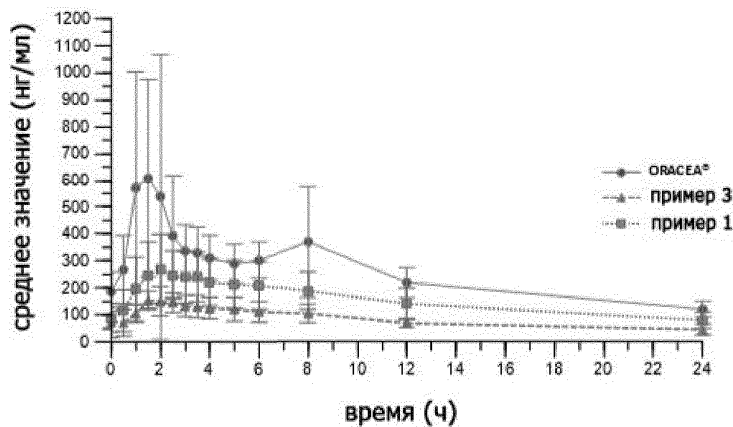
28. Способ по п.21, где указанную композицию вводят с пищей или без пищи.

### день 1



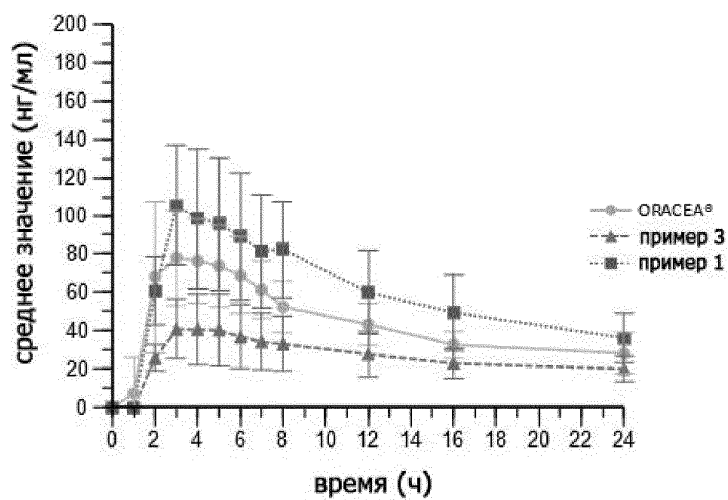
Фиг. 1А

### день 21



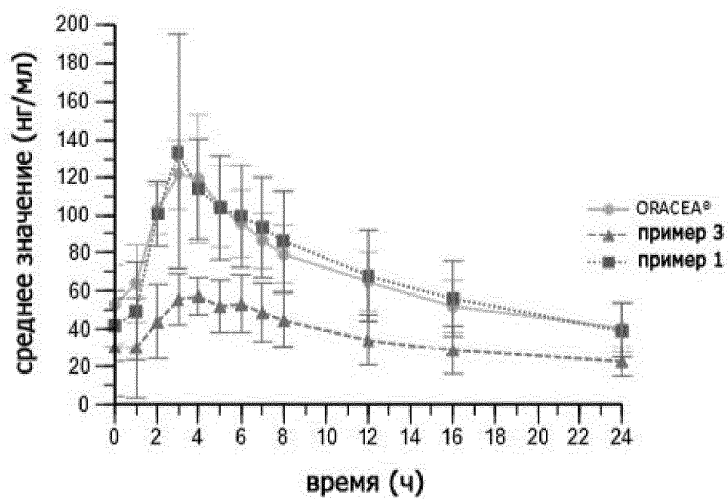
Фиг. 1В

день 1

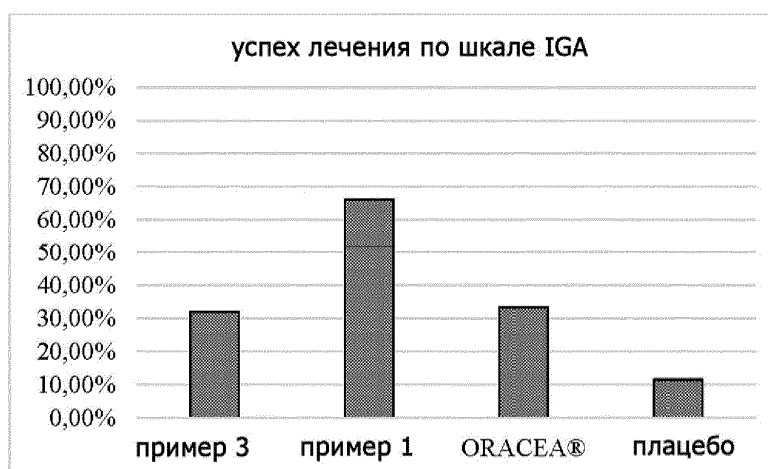


Фиг. 2А

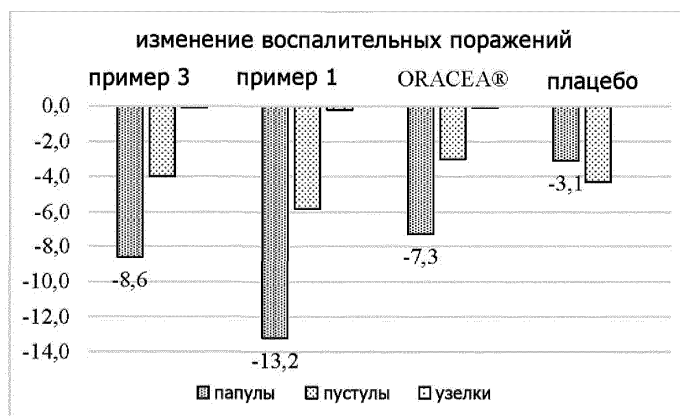
день 21



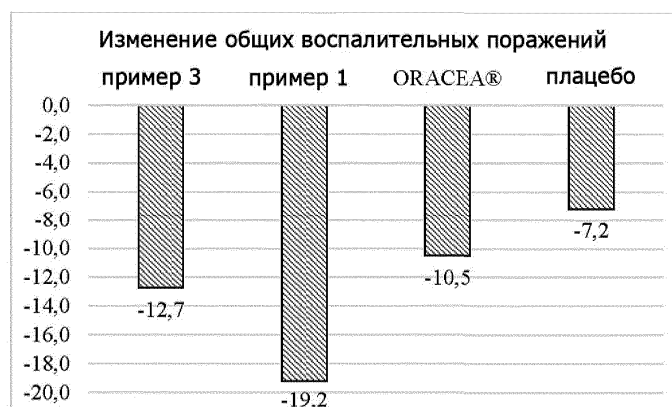
Фиг. 2В



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

