



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

208196
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
A 61 K 9/32
A 61 K 31/545

(22) Přihlášeno 13 05 77
(21) [PV 3167-77]

(32) [31] [33] Právo přednosti od 13 05 76
(54925/1976) Japonsko

(40) Zveřejněno 31 12 80

(45) Vydáno 15 04 84

[72]

Autor vynálezu

MAEKAWA HIDEYUKI, OSAKA, TAKAGISHI YASUSHI, NISHINOMIYA a
KATO HIROSHI, KOBE [Japonsko]

[73]

Majitel patentu

SHIONOGI & CO., LTD., OSAKA [Japonsko]

[54] Způsob výroby perorálně aplikovatelného přípravku s retardovaným uvolňováním cefalexinu jako účinné složky

1

Vynález se týká způsobu výroby perorálně aplikovatelného přípravku s retardovaným uvolňováním cefalexinu jako účinné složky.

Cefalexin, chemickým názvem monohydrát kyseliny 7-(D-2-amino-2-fenylacetamido)-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové, má široké použití, protože jde o jeden z mála perorálně aplikovatelných cefalosporinů. Toto antibiotikum je účinné proti celé řadě infekcí, a vstřebává se rychle a dobře v průběhu celé trávicí soustavy. Většina antibiotika se vyměšuje močí, aniž dochází k přeměně v těle.

Protože hladina antibiotika klesá 1 až 2 hodiny po podání, je nutné brát lék obvykle více než čtyřikrát denně.

Z DOS 2 164 019 jsou známy mikrokapsle s obsahem cefalexinu, potažená sodnou solí karboxymethylcelulózy.

V DOS 2 164 019 jsou známy mikrokapsle, které obsahují trihydrát ampicilinu a jsou potaženy kopolymerem dimethylaminomethakrylátu a methylmethakrylátu.

Z francouzského patentového spisu číslo 2 059 978 je známo povlékání léčiv citlivých na žaludeční šťávu, zejména enzymů v práškovité formě nebo ve formě granulátu, polyvinylacetofalátem nebo celulózoacetoftalátem.

2

Z britského patentového spisu 1 422 176 jsou známy tablety s obsahem penicilinu nebo cefalosporinu a uhličitanu hořečnatého, které se vyrábějí bezprostředním slisováním jednotlivých složek směsi. Jako pomocné činidlo je uváděn mezi jiným polyvinylpyrrolidon, který se užívá zejména v případě mikrokapslí s obsahem sodné soli Cloxacillinu. Mikrokapsle se smísí s tímž množstvím uhličitanu hořečnatého a dalšími pomocnými látkami a pak se lisují na tablety.

V NSR patentovém spisu číslo 644 759 je obecně popsáno použití polymerů tvořících film, nerozpustných ve vodě a obsahujících funkční skupiny kyselé povahy k povlékání léčiv, která mají být chráněna proti vlivu žaludeční kyseliny. Jako příklady jsou uvedeny kopolymery vinylbutyletheru a anhydridu kyseliny maleinové, akrylonitrilu a methakrylátu, styrolu a butylakrylátu a styrolu a anhydridu kyseliny maleinové.

V britském patentovém spisu č. 1 272 139 je popsáno použití vodných disperzí polymerů kyseliny akrylové nebo methakrylové, které tvoří film a jsou fyziologicky přijatelné k převrstvení léčiv. Kopolymery kyseliny methakrylové a esterů kyseliny methakrylové jsou uváděny. Převrstvení má v tomto případě snížit citlivost uvedených léčiv na vlhkost.

V DOS 1 767 320 je popsán způsob k ochra- ně léčiv proti působení žaludeční kyseliny, při němž se léčivo v práškovité formě smísí s potahovým materiálem, s výhodou aceto- ftalátem celulózy, směs se granuluje, lisuje se na tablety a tablety se potahují týmž ma- teriálem.

V DOS 2 135 073 se popisuje potahový ma- teriál pro léčiva, který se skládá z látek vzniklých radikálovou polymerací vinylo- vých monomerů s látkami obsahujícími kar- boxylovou skupinu, monoaminoskupinu ne- bo dialkylaminoalkylovou skupinu. Tyto plastické hmoty jsou nerozpustné při pH 1,5 až 8 a zčásti bobtnají. Jestliže obsahují kar- boxylovou skupinu, jsou nerozpustné při pH nižším než 7.

V Austria Codex 1975/1976, Österr, Apo- thekerverlag, Vídeň 1975, str. 130 a 365, jsou popsány perorální cefalexinové prepa- ráty, které je nutno brát každých 6 hodin.

Ve francouzském patentovém spisu číslo 2 287 216 jsou popsány kapsle k podávání léčiv, zejména aspirinu, které obsahují účin- nou látku ve dvou formách, a to jednak v mikropulverizované formě o velikosti částic 40 až 200 nm, jednak ve formě mikrokapslí. Mikrokapsle mají zajistit zpomalené uvol- ňování účinné látky a jejich povlak je tvo- řen ethylcelulózou a agarem.

V belgickém patentovém spisu č. 751 815 je popsán přípravek s obsahem indometaci- nu se zpomaleným uvolňováním účinné lát- ky, přičemž takto látka je ve formě mikro- kapslí, potažených směsí ethylcelulózy a po- lyethylenu nebo želatiny a arabské gumy. Rozpouštědlem je cyklohexan.

V US patentovém spisu č. 3 078 216 jsou popsána léčiva s pomalým uvolňováním účinné látky, přičemž tato léčiva mají for- mu zrn různé velikosti s potahem hydrofob- ních látek, například tuků nebo vosků.

V US patentovém spisu č. 3 906 086 jsou popsány přípravky s obsahem aspirinu se zpomaleným uvolňováním této látky, která je potažena ecetátftalátem celulózy.

V britském patentovém spisu č. 908 282 jsou popsána léčiva s prodlouženým účin- kem, sestávající z částic potažených ethery nebo estery celulózy.

V DOS 2 030 501 jsou popsána léčiva se zpomaleným uvolňováním účinné látky, v nichž je účinná látka zavzata do matrice, tvořené kyselinou křemičitou, a je potažena. K potahu jsou užity sloučeniny celulózy a polyvinylacetát (Eudragit retard S). Jde o kopolymer methylakrylátu a ethylmethakry- látů s trimethylmethakrylethylamonium- chloridem s přesně stanovenou propust- ností.

V US patentovém spisu č. 3 143 472 je po- psáno léčivo nerozpustné v žaludeční šťá- vě, v němž je účinná látka opatřena vrst- vou kopolymeru s obsahem anhydridu kyse- liny maleinové, takže povlak je nerozpust- ný ve vodě při pH vyšším než 3,5.

Z US patentového spisu č. 3 488 418 jsou

známy částice aspirinu potažené ethylcelu- lózou.

Z DOS 2 259 646 je známo antibiotikum pro perorální podání s obsahem cefalospo- rinu a 5 až 15 % pomocných látek.

Známé cefalexinové přípravky mají tu ne- výhodu, že hladinu cefalexinu v krevním séru je možno udržet na dostatečně vyso- ké úrovni jen krátkou dobu, takže je nutno podávání přípravku opakovat.

Vynález si klade za úkol navrhnout způ- sob výroby cefalexinového přípravku pro perorální podání s částečně prodlouženou dobou účinku. Prostředek podle vynálezu má být účinný, bezpečný a snadno používa- telný tak, aby bylo nutno podávat jej pou- ze dvakrát denně v odstupu 12 hodin, takže není nutno rušit spánek nemocného.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výro- by perorálně aplikovatelného přípravku s retardovaným uvolňováním cefalexinu jako účinné složky, vyznačující se tím, že se čás- tice cefalexinu povlékají kopolymerem ky- seliny methakrylové a methylmethakrylátu, rozpustným při pH 5,5 až 6,5, a popřípadě se takto povlékané částice lisují spolu s po- jivem a spolu s cefalexinem, v žaludku rych- le rozpustným na tablety.

Směs se s výhodou lisuje spolu s pojivem na tablety.

Přípravek podle vynálezu se skládá z 15 až 60, s výhodou 20 až 50, zvláště 25 až 40 a zejména 30 % cefalexinu, a to v žaludeč- ní šťávě rozpustného cefalexinu, vztaženého na celkové množství použitého cefalexinu, 40 až 85, s výhodou 50 až 80, zvláště 60 až 75 a zejména 70 % povlékaného cefalexinu, vztaženo na celkové množství cefalexinu, a mimoto z běžných nosičů, pomocných lá- tek a/nebo dalších přísad.

Každá z cefalexinových složek může mít formu granul nebo prášku, zvláště povléka- ný přípravek má s výhodou částicovou for- mu a při perorálním podání prochází v po- vlékané formě žaludkem.

Přípravky podle vynálezu mají s výhodou formu kapslí nebo tablet s obsahem cefale- xinových forem ve svrchu uvedeném po- měru.

Granule s enterosolventním povlakem je možno lisovat na tablety s přísadou vhod- ného pojiva.

V tomto případě se část povlaku granul poruší a při rozpadu tablet v žaludeční šťá- vě dojde k vyplavení přibližně 25 až 40 % obsahu tablety, avšak zbývající část granul se dostává v neporušeném stavu do střeva.

Přípravkem podle vynálezu je možno lé- čit bakteriální infekce u lidí tak, že se s vý- hodou udržuje svrchu uvedený poměr běž- ného a povlékaného cefalexinu.

Kdežto kopolymer methylakrylátu, ethyl- methakrylátu a trimethylmethakrylethyl- amoniumchloridu (Eudragit retard S), po- psaný v DOS 2 030 501, jako povlak pro lé- čiva má určitou prostupnost, povlak užitý při provádění způsobu podle vynálezu k po-

vlékání cefalexinu, který má být zpomaleně uvolňován, nemá až do pH 5,5 žádnou prostupnost.

Pod pojmem „běžný cefalexin“ se rozumí jakýkoli rychle se vstřebávající cefalexin, tak jak je běžně používán. Může jít o krystalky, krystalický prášek nebo granule, popřípadě ve směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo s dalšími přísadami. Tyto formy mohou být opatřeny povlakem, rozpustným v žaludeční šťávě.

Na obr. 1 a 2 je znázorněna graficky baktericidní účinnost cefalexinu in vitro v závislosti na čase. Na obr. 2 znázorňují šrafovaná políčka dobu expozice cefalexinem a použitou dávku.

Na obr. 3 je znázorněn graf s hladinou cefalexinu v krvi u lidí po perorálním podání normálního přípravku.

Na obr. 4A je znázorněno procento granul s enterosolventním povlakem, které se rozpustí za hodinu při různém pH.

Na obr. 4B je znázorněno přechodné zvýšení hladiny cefalexinu v moči při rozpouštění těchto granul.

Na obr. 5 je znázorněn graf obdobný grafu 3, avšak při použití přípravku s enterosolventním povlakem.

Na obr. 6 je znázorněn graf shrnující výsledky z grafů 3 a 5, pokud jde o krevní hladinu cefalexinu při použití 1 mg cefalexinu, další dvě křivky vznikly z modelových rovnic matematickou simulací.

Na obr. 7A, 7B, 7C jsou znázorněny závislosti získané z obr. 6, přičemž je kladen důraz na hladiny dostatečné k inhibici infekčních mikroorganismů.

Na obr. 8 znázorňují křivky A a B trvání účinné hladiny v krvi a dobu nutnou k dosažení účinné hladiny v krvi při použití kombinovaného přípravku s různým obsahem jednotlivých složek cefalexinu.

Na obr. 9 je znázorněn graf vyjadřující přechodné zvýšení krevní hladiny po podání kombinovaného přípravku ve výhodném poměru ve srovnání s podáním přípravku s obsahem běžného cefalexinu.

Na ose úseček je nanesen čas v hodinách, na ose pořadnic je nanesena hladina cefalexinu v krevním séru v mg/ml. Křivky D a C znázorňují vylučování přípravků s obsahem 500 mg a 250 mg běžného cefalexinu. Křivky A a B znázorňují vylučování přípravku s obsahem 1000 a 500 mg cefalexinu, přičemž poměr normálního cefalexinu k enterosolventnímu je 30 : 70.

Na obr. 9I je znázorněn výsledek obdobných pokusů jako na obr. 9, s tím jediným rozdílem, že pokus, jehož výsledky jsou znázorněny na obr. 9I, byl prováděn na dvanacti dobrovolnících. Jinak jsou všechny údaje totožné s údaji na obr. 9.

Na obr. 10 je znázorněn graf vyjadřující výskyt počtu životaschopných bakteriálních buněk v moči nemocných, trpících výskytem bakterií v moči bez dalších příznaků, po podání tří typů cefalexinových přípravků.

Závislost baktericidního účinku in vitro na čase

Obvykle převládá názor, že baktericidní účinek antibiotika závisí na jeho koncentraci a na čase. Bylo však neočekávaně zjištěno, že tento názor neodpovídá vždy skutečnosti, jak je znázorněno na obr. 1 a 2 na základě následujících skutečností.

a) Je zapotřebí více než 3 hodin styku s cefalexinem ke snížení počtu životaschopných buněk *Staphylococcus aureus* 209P (ATCC 6538P). Minimální inhibiční koncentrace (MIC) cefalexinu pro tento kmen je 3,13 $\mu\text{g/ml}$ podle standardních metod, doporučených Japan Society of Chemotherapy.

b) Expozice bakterií svrchu uvedené koncentrace cefalexinu až na 3 hodiny je daleko méně účinná než expozice na 4 a více hodin. Kritická doba se pohybuje v rozmezí 4 až 6 hodin (obr. 1).

c) Podobná pozorování byla provedena i při koncentraci cefalexinu 12,5 mikrogramu/ml, tj. čtyřnásobek MIC.

d) Současně provedené pokusy prokázaly podobné výsledky pro 9 dalších kmenů *S. aureus*, včetně *S. aureus* č. 120160 (klinický izolát), a pro 6 kmenů *Escherichia coli*. Tyto výsledky byly zprvu pokládány za chybné a byly odloženy.

e) Při expozici až na 6 hodin nebyl pokles životaschopných buněk dostatečný vzhledem k poměrně vysoké koncentraci cefalexinu.

f) Při dvojím vystavení bakterií koncentraci 12,5 $\mu\text{g/ml}$ cefalexinu vždy na 2 hodiny, a to v rozmezí od 0 až 2 hodiny a 6 až 8 hodin, nedošlo k podstatnému poklesu životaschopných buněk, kdežto při kontinuální expozici 6 hodin v koncentraci 3,13 $\mu\text{g/ml}$ cefalexinu na 6 hodin bylo možno pozorovat pokles životaschopných buněk na 1 % nebo méně (obr. 2).

g) Z těchto výsledků je možno uzavřít, že baktericidní účinek cefalexinu závisí spíše na délce expozice, než na krevní hladině antibiotika, pokud je dodržena MIC.

Pokus 1 (obr. 1)

1. *Staphylococcus aureus* 209P (ATCC 6538P) ve fázi logaritmického růstu se přidá do živného prostředí ABM3 (Difco) v množství 10^5 buněk/ml.

2. Cefalexin se přidá k uvedenému živnému prostředí v koncentraci 3,13 $\mu\text{g/ml}$ a prostředí se nechá stát po určenou dobu (0 hodin pro kontrolní skupinu znázorněnou čarou 0, 2 hodiny, znázorněno čarou D, 3 hodiny, znázorněno čarou C, 4 hodiny, znázorněno čarou B, nebo 6 hodin, znázorněno čarou A na obr. 1).

3. Prostředí se odstředí, takto oddělené bakterie se promyjí k odstranění cefalexinu a znovu uvedou do téhož prostředí a pěstují určitou dobu.

4. Prostředí s obsahem životaschopných

buněk se zředí a takto získaná suspenze se nanese na agarové plotně. Po 24 hodinách se počítají kolonie a sleduje se v závislosti jejich počtu na původním živném prostředí.

Výsledky:

1. Cefalexin usmrtí určitý počet bakterií, avšak po jeho odstranění se zbývající bakterie rozmnoží.

2. Minimální počet životaschopných buněk závisí na době účinku cefalexinu; po 2 hodinách nezbývají žádné buňky, po 6 hodinách méně než 1 %.

3. Je možno pozorovat zřetelný rozdíl mezi expozicí na 4 a na 6 hodin.

Pokus 2 (obr. 2)

Byl užit tentýž mikroorganismus a v podstatě též postup jako v pokusu 1, s tím rozdílem, že cefalexin byl přidán k živnému prostředí v koncentraci

i) 0 $\mu\text{g/ml}$, znázorněno čarou O na obr. 2,
ii) 3,13 $\mu\text{g/ml}$ po 6 hodin kontinuálně, znázorněno čarou A,

iii) 12,5 $\mu\text{g/ml}$ dvakrát 2 hodiny s určitým mezidobím, například v období 0 až 2 hodin a 6 až 8 hodin, znázorněno čarou B.

Tyto expozice jsou znázorněny šikmo šrafovanými políčky na obr. 2.

Výsledky:

1. I při vysoké koncentraci, 12,5 $\mu\text{g/ml}$, nebylo možno pozorovat při přerušované expozici na 2 hodiny se 4hodinovým mezidobím, tj. v době 0 až 2 hodiny a 6 až 8 hodin, významný pokles počtu životaschopných buněk.

2. Kontinuální expozice na 6 hodin při koncentraci 3,13 $\mu\text{g/ml}$ účinně snižuje počet životaschopných buněk na minimální množství za 8 hodin.

3. Baktericidní účinek cefalexinu závisí spíše na době účinku než na koncentraci za užitých pokusných podmínek.

Hladina cefalexinu v krvi u lidí:

Výjimečně vysoká hladina cefalexinu v krvi, kterou je možno pozorovat pouze po podání výjimečně vysokých dávek, může způsobit nežádoucí vedlejší účinky, které však jsou při nízkých koncentracích zanedbatelné.

Ve snaze zabránit nepříznivým vedlejším účinkům je výhodné udržovat krevní hladinu na nutném minimu po žádoucí dobu, čímž je možno dosáhnout minima po žádoucí dobu, čímž je možno dosáhnout účinné a bezpečné léčby infekcí cefalexinem. Pokud jde o vztah mezi krevní hladinou cefalexinu a dobou účinku u běžných přípravků, je možno odkázat na následující literární citace:

K. Seiga, Chemotherapy (Japan), 18(6), 899, 1970,

H. Nishimura, Saishin Igaku, 24(9), 1983, 1969,

R. S. Griffith a další, Clin. Med. 75, 14, 1968, P. Brawn, Applied Microbiology, 16(11), 1984, 1968 a

T. S. Thornhill, Applited Microbiology, 17(3), 457, 1969.

Pokus 3 (obr. 3)

1. Granule běžného cefalexinu s obsahem 200 mg (čára C na obr. 3), 300 mg (čára B) nebo 400 mg (čára A) se podávají perorálně 6 zdravým dobrovolníkům těsně po jídle.

2. Krevní hladina cefalexinu se stanoví měřením antibakteriální účinnosti krevního vzorku běžným způsobem.

3. Průměrné krevní hladiny, vypočítané ze skupiny 6 lidí, se stanoví průměrně pro každou hodinu v rozmezí 0 až 6 hodin po podání.

Výsledky:

1. Krevní hladina stoupá rychle k maximum 1 až 2 hodiny po podání.

2. Po 3 až 4 hodinách klesá hladina na 50 %, po 5 až 6 hodinách na 10 % nejvyšší hodnoty.

3. Maximální hladina je 4 $\mu\text{g/ml}$ při dávce 200 mg, 6 $\mu\text{g/ml}$ při dávce 300 mg a 7 $\mu\text{g/ml}$ při dávce 400 mg.

Z uvedených výsledků je zřejmé, že i při výjimečně vysoké dávce 1000 mg a více, není možno dosáhnout inhibiční koncentrace 3,13 $\mu\text{g/ml}$ na více než 6 hodin při podání cefalexinového přípravku běžného typu.

Udávaná MIC 3,13 $\mu\text{g/ml}$ je hodnota platná pro téměř všechny klinicky izolované kmeny Staphylococcus aureus, Streptococcus haemolyticus a Streptococcus pneumoniae.

Je tedy zřejmé, že není možno dosáhnout delší doby trvání krevní hladiny jinak, než zpomaleným uvolňováním cefalexinu.

Snahy prodloužit účinek cefalexinu:

Je zřejmé, že je nutno získat přípravek cefalexinu, z něhož by se účinná látka uvolňovala po delší časové období. Jen tímto způsobem je možno dosáhnout bezpečné a účinné léčby celé řady infekčních onemocnění.

Byly brány v úvahu možné chemické nebo fyziologické modifikace cefalexinu, například strukturní změny nebo řízené vyměšování při současném použití pro benedidu, tyto pokusy však byly v klinickém měřítku neúspěšné.

Je tedy zřejmé, že farmakokinetický způsob zpomaleného vstřebávání je jedinou cestou k dosažení žádaného výsledku.

A. Povolávání cefalexinových přípravků

Ve snaze získat přípravek s pomalým uvolňováním účinné látky byly povlékány 4 typy cefalexinových granul ethylcelulózou tak, že byla získána 50% doba rozpouštění těchto granul 0,5, 1,5, 2,5 a 3,5 hodin při stanovení přístrojem popsáním v lékopisu US Pharmacopeia XIX při pH 2,2 a 7,0 a 100 otáčkách za minutu.

Povlékaná granule byla podána zdravým dobrovolníkům a bylo měřeno vylučování močí. Byly získány následující výsledky:

a) Byla stanovena závislost rozpustnosti na čase pro každou skupinu granul v různých roztocích. Bylo zjištěno, že existují pouze malé rozdíly při různém pH.

b) Při zhoršující se difúzi roztoku do jádra přípravku se snižuje rychlost rozpustnosti povlaku.

c) Pouze malý rozdíl byl zjištěn mezi dobou, v níž dochází k nejvyššímu vylučování močí, avšak statisticky významné rozdíly byly zjištěny ve vylučování z toho důvodu, že možnost difúze roztoku do jádra granul byla různá.

d) Celkové množství vyloučené močí se snižovalo se zhoršující se propustností povlaku i jádra, to znamená, že při zpomaleném rozpouštění se snižuje i celkové množství účinné látky vyloučené močí.

Detailní popis výsledků není uveden, protože by uvedení těchto hodnot prodloužilo popisnou část přihlášky.

Bez ohledu na tyto skutečnosti je známo, že se cefalexin vstřebává převážně omezenou horní částí tenkého střeva (J. S. Wells a další, *Antimicrobial Agent and Chemotherapy*, 489, 1968). Současnými výsledky je možno tuto skutečnost potvrdit.

Ze získaných výsledků je zřejmé, že přípravek tohoto typu má velmi malou biologickou přístupnost v tom případě, že tloušťka povlaku je dostatečná pro zpomalení absorpce a tím i vylučování.

Přípravek s prodlouženou dobou účinku tedy není možno uskutečnit pouze odložením rozkladu bez použití povlaku, jehož rozpustnost závisí na pH. Znamená to, že účinným způsobem je možno léčit infekční nemoci pouze při použití takového přípravku cefalexinu, jehož povlak se rozpouští pouze při určitém rozmezí pH, tak aby došlo k rozpouštění v horní části tenkého střeva, jinak přijde nazmar větší část účinné látky, která touto horní částí projde beze změny.

B. Povlaky, jejichž rozpustnost závisí na pH

H. Maekawa a další, *Yakuzaigaku*, 30 (2) 94 — 101 a 102 — 110 (1970), uvádí, že granule s enterosolventním povlakem putují po podání těsně po jídle žaludkem do horní části tenkého střeva několik hodin a v horní části tenkého střeva se pak rychle rozpadají. Z tohoto důvodu by bylo výhodné opatřit cefalexin povlakem obdobného

typu, tak, aby bylo možno zpomalit jeho rozpad v žaludku.

Pokus 4 (obr. 4A a 4B)

K povlaku cefalexinových přípravků bylo užito hydroxypropylmethylcelulózy ve formě ftalátu (HMPCP) a přípravku Eudragit L a Eudragit S, podstatou těchto přípravků je kopolymer methylemethakrylátu a kyseliny methakrylové. Tyto látky se rozpouštějí v alkalickém prostředí, zejména ve střevech.

Enterosolventní povlaky se vyznačují hodnotou pH, při které dochází k jejich rozpouštění. V průběhu přihlášky je tento termín definován jako hodnota pH, při níž dochází k rozpouštění povlaku natolik, že se rozpadá celý přípravek (obr. 4A).

Tři přípravky enterosolventních granul s rozpustností při pH 5,0, 6,0 a 7,0 byly označeny E, F a G a byly připraveny tak, že granula s obsahem běžného typu cefalexinu byla opatřena povlakem HMPCP Eudragitu L a S.

Rychlost rozpouštění v různých pufrách o různém pH a přechodné zvýšení koncentrace v moči u lidí u tří uvedených přípravků byly měřeny svrchu uvedeným způsobem. Získané výsledky jsou uvedeny na obr. 4A a 4B.

Výsledky (obr. 4B):

a) Granule F se rozpouštějí při pH 6 a vylučování tohoto přípravku v moči má maximum přibližně 5 hodin po podání.

b) Bylo možno prokázat až 83 % tohoto přípravku v moči, což znamená dobrou absorpci při vylučování.

c) Granule G se rozpouští při pH 7 a maximum přípravku je možno zjistit v moči po 9 hodinách, dochází však k význačnému poklesu celkového množství v moči.

d) Křivka pro granule E o rozpustnosti při pH 5 poměrně rychle stoupá i klesá.

e) Granule G ani E nejsou vhodné jako dlouhodobý přípravek s obsahem cefalexinu.

f) V tomto případě měla tloušťka povlaku menší vliv na rychlost rozpadu než ostatní vlastnosti povlaku.

Z výsledků je zřejmé, že optimální pH pro rozpouštění povlaku je 5,5 až 6,5, s výhodou 6. V tomto případě je možno udržet krevní hladinu na dostatečné výši a zvýšit tím biologickou přístupnost přípravku.

C. Krevní hladiny cefalexinu, které je možno získat při použití v uvedených přípravcích

Ke zjištění těchto hodnot byla provedena řada pokusů, jejichž výsledky jsou uvedeny na obr. 5 ve srovnání s výsledky z pokusu 3, znázorněnými na obr. 3.

Pokus 5 (obr. 5)

1. Enterosolventní granule s obsahem 300 mg (křivka C), 600 mg (křivka B) nebo 900 mg (křivka A na obr. 5) cefalexinu s rozpustností při pH 6,0 byla podána 6 zdravým dobrovolníkům těsně po jídle ve dvojitém slepém pokusu.

2. Měření krevních hladin a stanovení průměrných krevních hladin v závislosti na čase bylo provedeno stejným způsobem jako v pokusu 3.

Výsledky:

a) Maximální hladiny bylo dosaženo 6 hodin po podání.

b) Krevní hladina přesahující 1/2 maximální hladiny se udržel 6 hodin (křivka B).

c) Období lag k dosažení 1/2 maximální hodnoty je 3 hodiny (křivka B).

d) Přibližně týchž výsledků bylo dosaženo i při použití dávek 300 mg a 900 mg.

D. Doba lag k dosažení žádané krevní hladiny a její snížení

Uvedený enterosolventní přípravek cefalexinu má maximální krevní hladinu až 5 nebo 6 hodin po podání, takže doba pro dosažení žádané krevní hladiny je příliš dlouhá, například 3 hodiny.

Protože je žádoucí, aby krevní hladina nemocného stoupla pokud možno rychle, je toto období příliš dlouhé.

Aby bylo možno překonat tuto nevýhodu enterosolventních přípravků, bylo navrženo použít současně cefalexin v rychle vstřebatelné formě. Lékař, který předepisuje lék, však někdy velmi obtížně uvažuje o předpisu dvou odlišných přípravků k jednorázovému použití a někdy může nesprávně předepsat poměr obou těchto přípravků k dosažení žádané krevní hladiny.

Z toho důvodu je nejvýhodnější formou kombinace enterosolventního přípravku s běžným přípravkem.

E. Stanovení nejvýhodnějšího poměru

Výsledky pokusů 3 a 5, znázorněné na obr. 3 a 5, ukazují vztahy mezi krevní hladinou a dobou mezi podáním účinné látky a měřením krevní hladiny. Získané informace byly analyzovány, aby bylo možno zjistit průměrné hodnoty cefalexinu odpovídající 1 mg účinné látky v obou typech granul. Výsledky jsou uvedeny na obr. 6.

Křivky A a B na obr. 6 jsou znázorněny, jako by šlo o skutečné krevní hladiny, odpovídající použití běžného a enterosolventního přípravku, výsledků však bylo dosaženo matematickým výpočtem.

Z výsledků na obr. 6 bylo rovněž vypočítáno přechodné zvýšení krevních hladin cefalexinu u lidí, kterým byly podány tři typy přípravků s obsahem 500 mg cefale-

xinu při různém poměru běžného a enterosolventního cefalexinu, a to při následujících poměrech: A. 70:30, B. 50:50, C. 30:70. Výsledky jsou uvedeny na obr. 7A, 7B a 7C.

Trvání inhibičních podmínek u přípravku tohoto typu bylo vypočítáno a znázorněno v křivce A na obr. 8 z křivek na obr. 6 k potvrzení skutečnosti, že toto inhibiční období se prodlužuje v případě, že přípravek obsahuje alespoň 40 % enterosolventní složky, s výhodou pak alespoň 50 % této složky.

Na druhé straně období lag k dosažení účinné krevní hladiny v rozmezí 0 až 100 % s přírůstkem po 10 % je znázorněno na křivce B na obr. 8, přičemž tyto výsledky byly rovněž získány matematickým výpočtem.

Z křivky B (obr. 8) je zřejmé, že doba vzestupu krevní hladiny u přípravku s obsahem alespoň 15 % cefalexinu běžného typu se podstatně liší od výsledků získaných při použití přípravku se 100 % enterosolventního cefalexinu a tuto dobu je možno ještě zkrátit při použití přípravků, které obsahují alespoň 20 % běžného cefalexinu. Podíl tohoto cefalexinu je možno zvýšit až na 60 %.

Při přihlédnutí k vhodnému kompromisu mezi oběma uvedenými hledisky bylo zjištěno, že vhodné množství rychle se uvolňující složky ve smíšeném přípravku je 15 až 60 %, s výhodou 20 až 50 %, a zvláště 25 až 40 %, kdežto obsah enterosolventní složky má být 40 až 85 %, s výhodou 50 až 80 %, a zvláště 60 až 75 %.

F. Ověření krevní hladiny in vivo

Jak je zřejmé z křivky na obr. 7C, je trvání MIC přes 6 hodin, získané při použití přípravku se směsí běžného a enterosolventního cefalexinu v poměru 30:70, zvláště výhodné, jak bylo potvrzeno i zkouškami na dobrovolnících, jak je to znázorněno na obr. 9.

Bylo užito přípravku s obsahem 500 mg nebo 1000 mg svrchu uvedené směsi. Přípravek byl podán perorálně zdravým dobrovolníkům těsně po jídle. Určená krevní hladina, tj. 3,13 $\mu\text{g/ml}$ na křivce B nebo 6,25 $\mu\text{g/ml}$ na křivce A při průměrném počtu 8 mužů, byla udržena 6 hodin kontinuálně, a to v rozmezí 1,5 až 7,5 hod. po podání.

Na rozdíl od toho bylo zjištěno, že při podání běžného přípravku s obsahem 250 nebo 500 mg cefalexinu běžného typu po 6 hodinách bylo možno dosáhnout žádané krevní hladiny pouze v rozmezí 2 až 4 a 8 až 10 hodin po prvním podání, jak je zřejmé z křivek C nebo D na obr. 9. I když byl podán lék znovu po 6 hodinách, nebylo možno dosáhnout kontinuální krevní hladiny.

Z výsledků na obr. 9 ve srovnání s obr. 1 a 2 je zřejmé, že cefalexinový přípravek podle vynálezu je daleko účinnější než přípravek běžného typu při téže celkové dávce.

G. Počet životaschopných buněk v moči

Další klinický pokus byl prováděn se sledováním baktericidní účinnosti smíšeného přípravku, připraveného podle bodu F. Výsledky jsou uvedeny na obr. 10.

Smíšený přípravek v množství 500 mg (křivka A) a dva běžné přípravky (250 mg, křivka B a 500 mg, křivka C) byly podány těsně po jídle 9, 8 a 5 nemocným, kteří všichni trpěli přítomností bakterií v moči bez dalších příznaků. Tyto bakterie náležely ke kmenům *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Streptomyces*, *Klebsiella*, *Retigeralla* a *Enterobacter*. Počet životaschopných buněk byl stanoven v určitých intervalech po perorálním podání. Stanovení bylo prováděno běžným způsobem, čímž byla získána křivka na obr. 10 jako průměrná hodnota.

Je zřejmé, že téměř úplného potlačení bakterií bylo dosaženo při použití smíšeného přípravku po 22 hodinách, kdežto při použití běžného typu cefalexinu k potlačení bakterií vůbec nedošlo.

Tytéž výsledky popisují různí autoři pro přípravky běžného typu, použité u zvířat. U smíšeného přípravku podle vynálezu bylo dosaženo daleko lepších výsledků při použití u psů a králíků, kde však nedošlo ke zpomalenému vstřebávání a většina léku byla vyloučena ve výkalech před vstřebáním.

Příčinou tohoto jevu je zřejmě různost struktury zažívací soustavy u použitých zvířat a lidí, zejména pokud jde o délku zažívací trubice.

Je tedy zřejmé, že přípravek vyrobený způsobem podle vynálezu je vhodný výlučně pro použití u lidí. Podrobný popis pokusů na zvířatech byl pro přílišnou obšírnost vpuštěn.

Výhodná provedení způsobu podle vynálezu

Přípravky podle vynálezu mohou mít formu prášku, granul, mikrokapslí, s výhodou kapslí, tablet nebo granul, balených tak, aby bylo možno snadno dodat jednotlivou dávku.

Jednotlivá dávka obvykle obsahuje 50 až 2000 mg cefalexinu, s výhodou 500 až 1000 mg, a zajišťuje krevní hladinu 3,13 až 6,25 $\mu\text{g/ml}$ u dospělých.

Poměr běžného a enterosolventního přípravku je 15:85 až 60:40, s výhodou 50:50 až 20:80, zvláště 40:60 až 25:75, nejvýhodněji 30:70.

Enterosolventní povlak má být rozpustný v horní části tenkého střeva, tj. při vyšším pH. Jde o rozmezí 5,5 až 6,5, s výhodou 6,0.

Výhodným povlakem je kopolymer methylnmethakrylátu a kyseliny methakrylové (Eudragit L), jehož rozpustnost je závislá na pH.

Při provádění způsobu podle vynálezu se buď A. mísí běžná a enterosolventní forma, nebo se B. dodávají obě tyto formy odděle-

ně a mísí je lékárník, lékař nebo nemocný.

Typ A. je pro nemocného pohodlnější. V případě přípravku B. však může lékař nebo lékárník ještě upravit poměr obou složek ve specifických případech, například u dětí.

V obou případech bylo dosaženo velmi uspokojivých výsledků u všech infekcí bakteriemi citlivými na cefalexin.

Přípravky typu A. nebo B. je možno podávat v intervalech po 12 hodinách, s výhodou těsně po jídle.

Vynález bude osvětlen následujícím příkladem.

Příklad

a) Granule běžného cefalexinu

Směs 1117 g cefalexinu, 270 g laktózy a 97 g kukuřičného škrobu se prohněte s 500 g 8% škrobové pasty a směs se granulace ve válcovém granulačním zařízení a pak se hodinu suší při teplotě 60 °C.

Usušené granule se drží ve Fitzpatrickově mlýně a nechají se projít sítím o rozměru 16 až 24 mesh.

b) Enterosolventní granule

1000 g svrchu uvedených granulí se umístí do pánve o průměru 40 cm a povléká se běžným způsobem postříkem alkoholovým roztokem eudragitu L (s obsahem 52 g Eudragitu L a 52 g mastku v 1000 g ethanolu — celkem 3500 g) ke stejnoměrnému povlaku granulí.

c) Antibakteriální účinnost

Účinnost takto připravených granulí a granulí běžného cefalexinu se měří známým způsobem.

Postřík lze provádět při teplotě místnosti, při tlaku vzduchu 0,2 MPa, průměr užitých trysky je 1,2 mm, rychlost 5 g/s.

Opakuje se postřík na 20 sekund a sušení vzduchem o teplotě 70 °C rychlostí 8 m³/min na 25 sekund.

d) Balení granulí do plastických fólií

Granule běžného cefalexinu po 150 mg a enterosolventního cefalexinu po 350 mg se mísí a balí po 205 a 650 mg běžným způsobem do fólií z plastické hmoty.

e) Kapsle z tvrdé želatiny

Směs granulí, stejného poměru jako v odstavci d), se plní do kapslí z tvrdé želatiny v celkové dávce 125 mg na jednu kapsli.

Výhody způsobu podle vynálezu

A. K bakteriologickým zkouškám příprav-

ku podle vynálezu byly užity kmeny *Staphylococcus aureus* 209P, 9 dalších kmenů tohoto mikroorganismu a 6 kmenů *Escherichia coli*. Řada dalších mikroorganismů reaguje na cefalexin podobně jako užitá bakterie. Je tedy možno očekávat, že přípravek podle vynálezu bude klinicky účinný i proti celé řadě dalších bakterií. Tímto způsobem bude tedy možno překonat nevýhody klinického použití běžného typu cefalexinu.

B. Přípravkem podle vynálezu je možno snížit dobu léčby a tím i nutné celkové

množství cefalexinu i nebezpečí vedlejších účinků při stejném baktericidním účinku.

C. Přípravek podle vynálezu umožňuje aplikaci jednou za 12 hodin bez snížení účinku, neruší spánek nemocného jako cefalexin běžného typu, který je nutno podávat čtyřikrát denně po 6 hodinách.

D. Přípravek podle vynálezu snižuje vedlejší účinky, vznikající při průchodu běžného cefalexinu zažívací soustavou, například žaludkem.

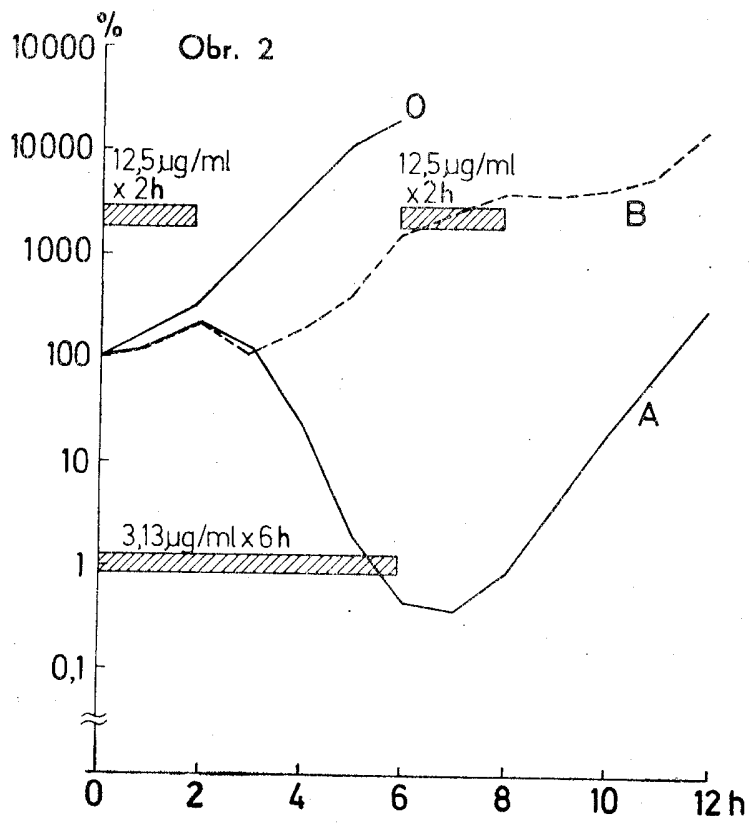
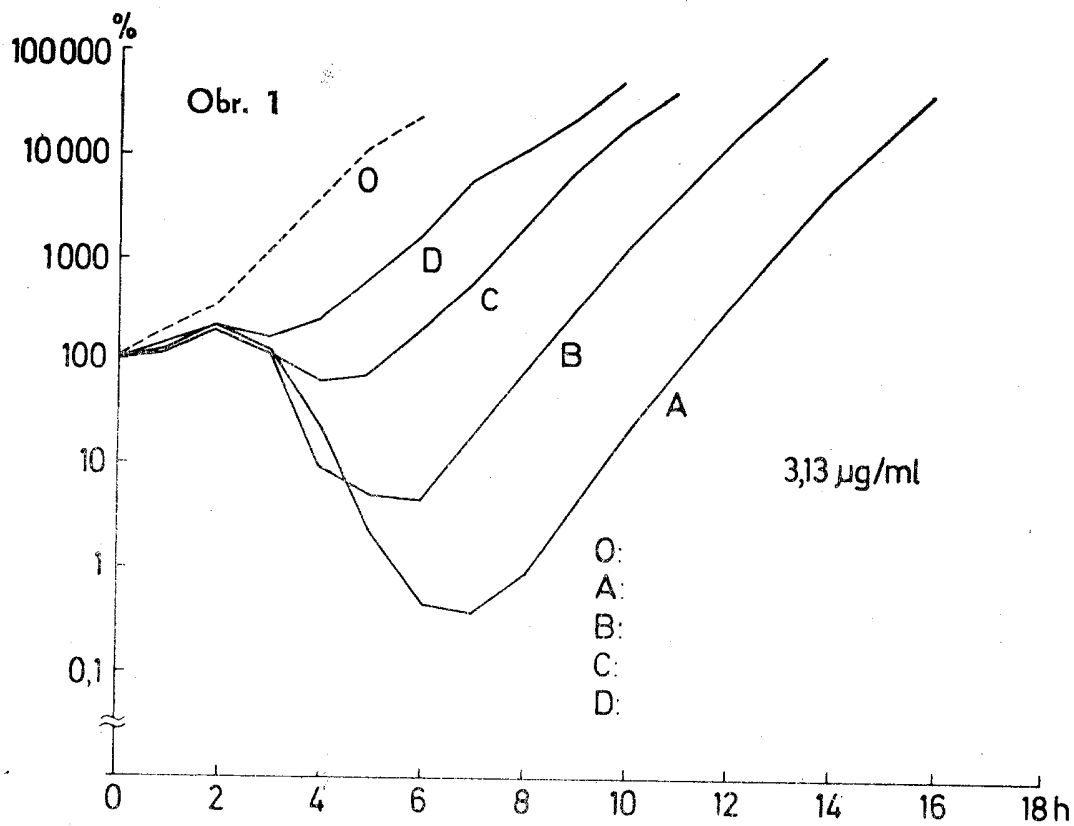
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

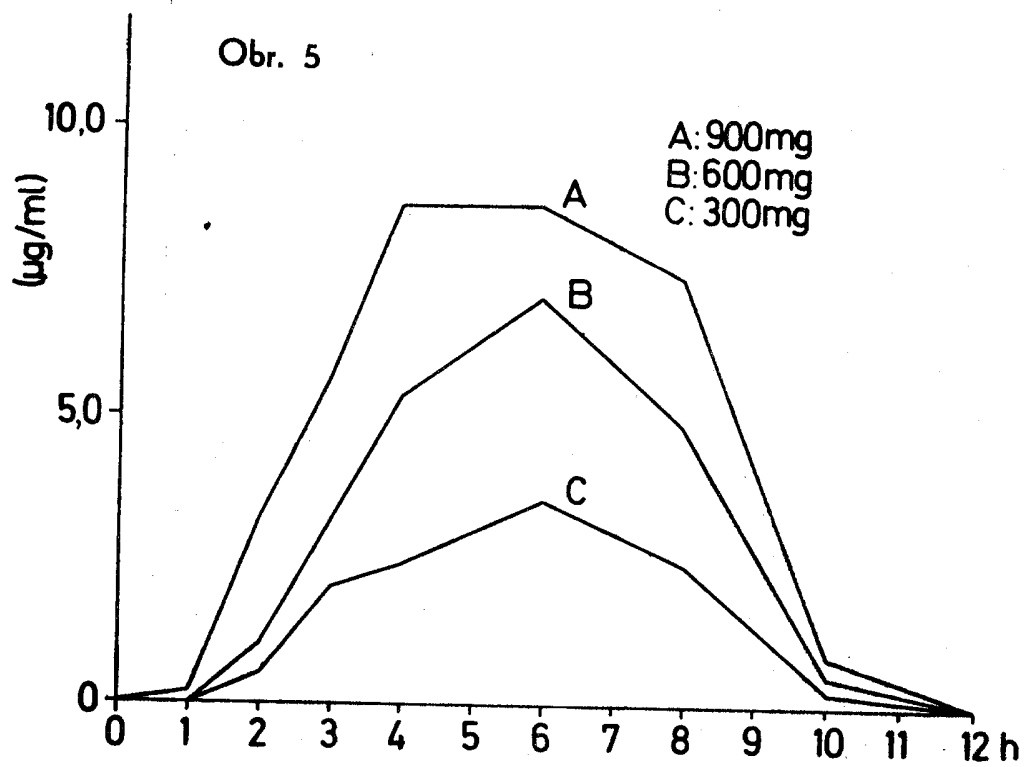
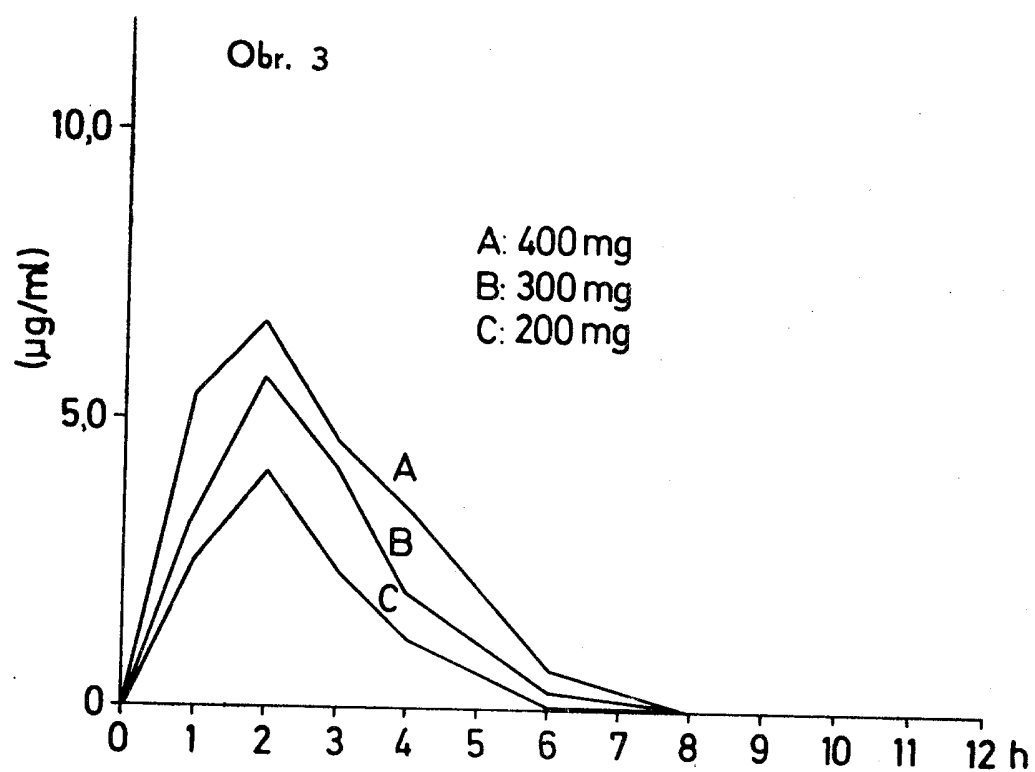
1. Způsob výroby perorálně aplikovatelného přípravku s retardovaným uvolňováním cefalexinu jako účinné složky, vyznačující se tím, že se částice cefalexinu povlékají kopolymerem kyseliny methakrylové a methylmethakrylátu, rozpustných při pH 5,5 až 6,5, a popřípadě se takto povlékané čas-

tice lisují spolu s pojivem a spolu s cefalexinem, v žaludku rychle rozpustným, na tablety.

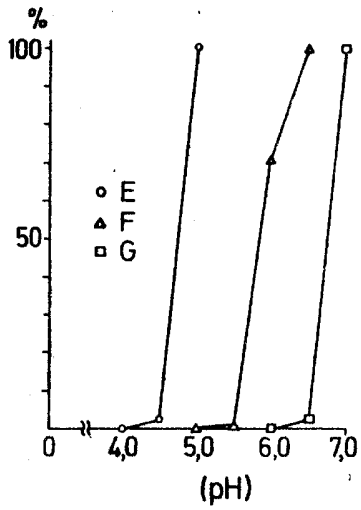
2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se s povlékaným cefalexinem mísí cefalexin rozpustný v žaludku v poměru 15:85 až 60:40.

5 listů výkresů

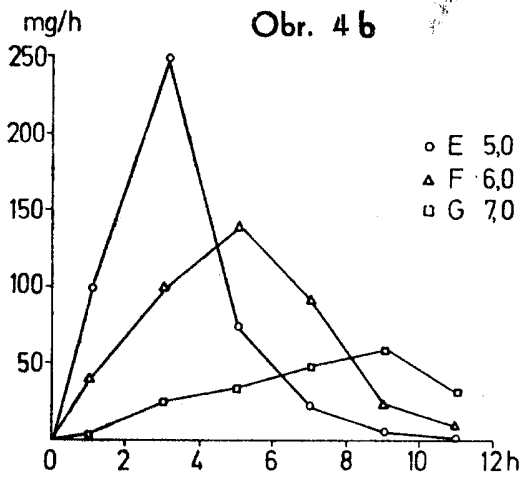




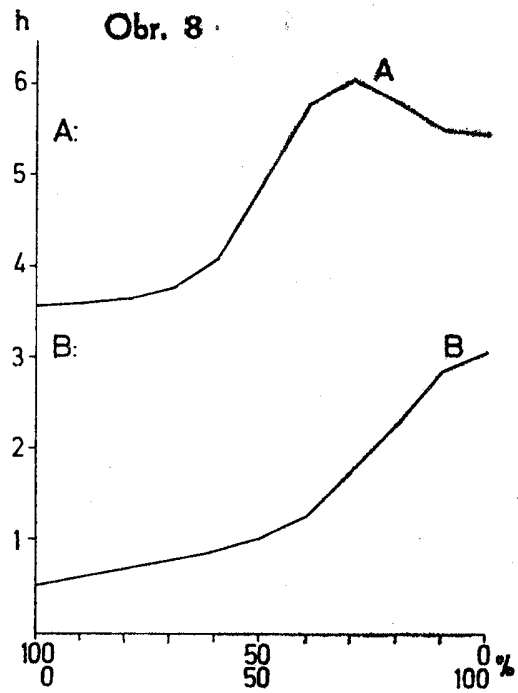
Obr. 4 a

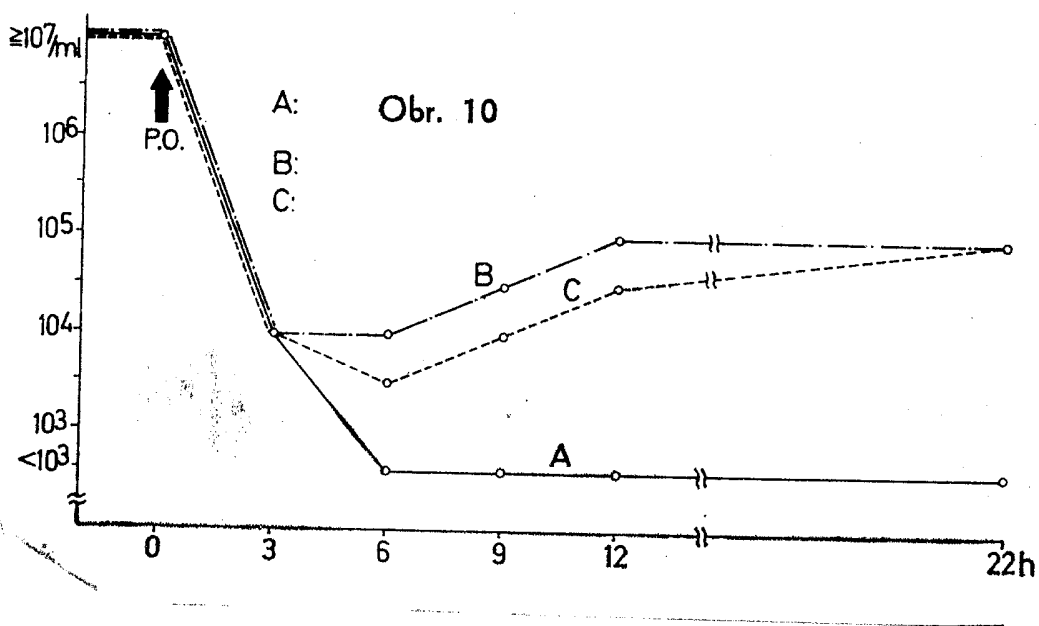
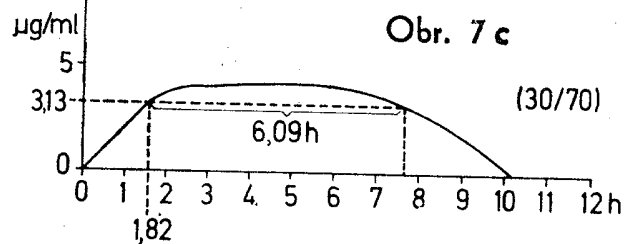
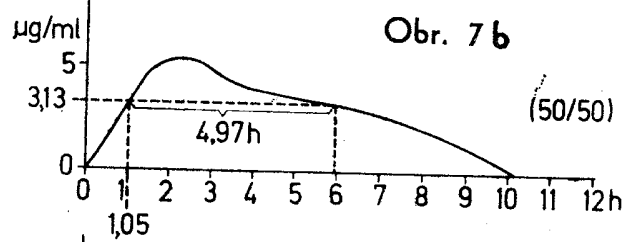
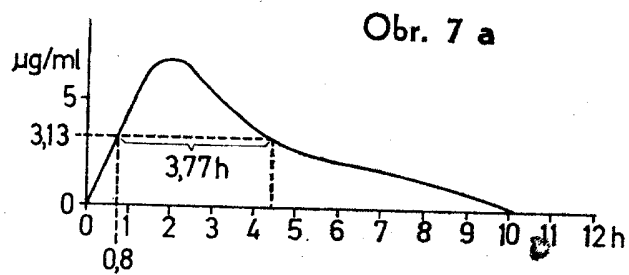
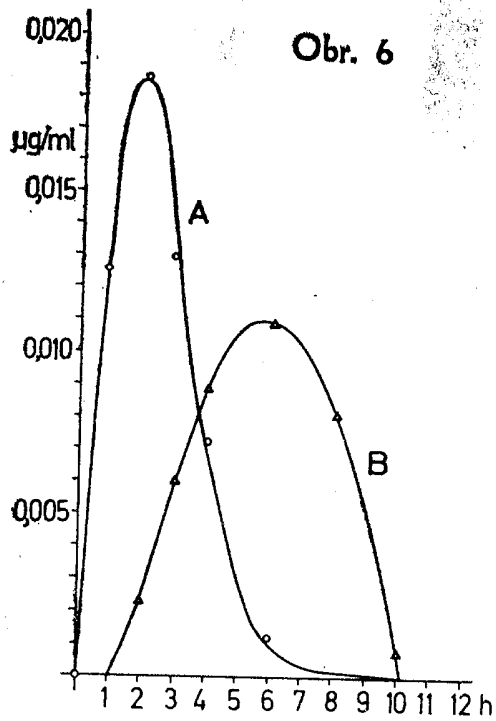


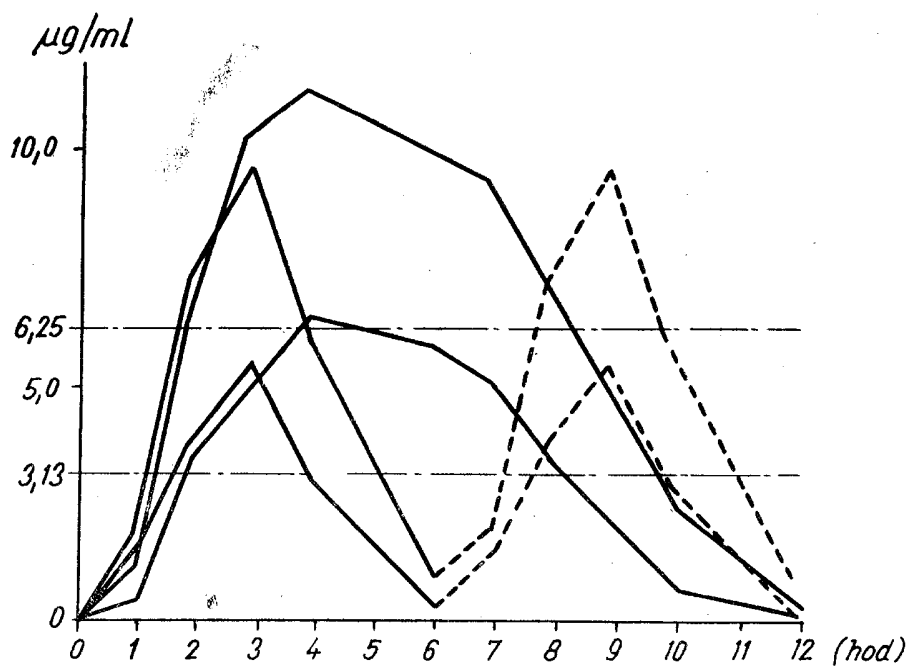
Obr. 4 b



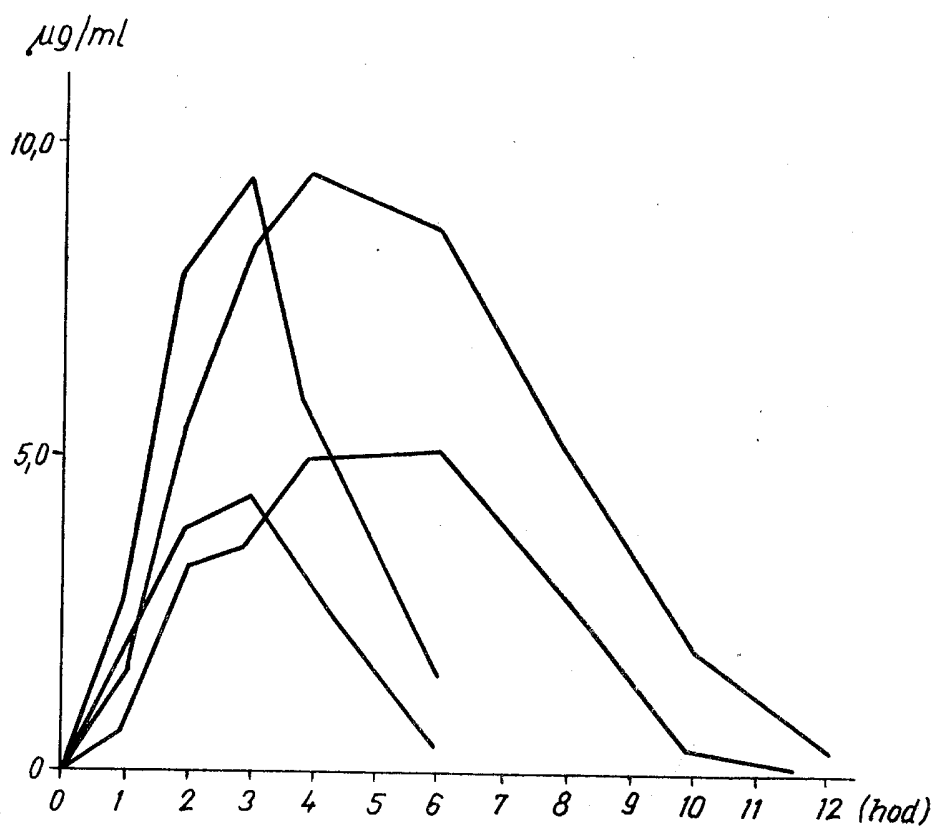
Obr. 8







Obr. 9



Obr. 9a