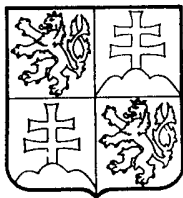


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 03144-90.11

(13) A3

5(51) A 61 K 31/65

(22) 25.06.90

(32) 27.06.89

(31) 89/37194

(33) US

(40) 12.11.91

(71) AMERICAN CYANAMID COMPANY, Wayne, New Jersey, US

(72) Ritter Lawrence, Suffern, New York, US

(54) Stabilní, kosmeticky přijatelný topický gelový přípravek

(57) Stabilní, kosmeticky přijatelný, gelový přípravek na bázi tetracyklinových antibiotik pro topické ošetřování troudovitosti u lidí. Výhodným antibiotikem v tomto přípravku je minocyklinhydrochlorid a farmaceutickým vehikulem je tekavé silikonové rozpouštědlo v kombinaci s esterovým změkčovadlem jako korozpouštědlem a polyethylenové gelatační činidlo.

Vynález se týká farmaceutického přípravku, konkrétně je možno uvést, že se týká stabilního, kosmeticky vkusného topického přípravku pro léčení trudovitosti u lidí.

Trudovitost je všeobecně známé zánětlivé onemocnění, které se vyskytuje v takových místech na kůži, kde jsou tukové žlázy největší, nejčastěji se vyskytující a kde jsou nejvíce aktivní. Ve své nejmírnější formě je trudovitost více nebo méně povrchová kožní porucha, která se projevuje mírným, skvrnitým podrážděním kůže, přičemž v tomto stadiu nebo v této formě obvykle postačuje k provádění léčení dodržovat osobní hygienu. Ovšem u zánětlivějších typů trudovitosti se objevuje bakteriální napadení v okolí vlasových nebo chlupových folikulů s vývedem tukových žláz, nebo přímo v těchto folikulech, přičemž v těchto případech se objevují puchýřky, infikované cysty a v extrémních případech dochází k zanášení kanálků a ke vzniku infikovaných váčků. Bez účinného léčení mohou tyto poruchy přejít v rozsáhlá poškození, která zanechávají trvalé znetvořené jizvy.

Trudovitost je všeobecně se vyskytující poruchou v pubertě. Jak uvádí S. Hunnitz v Clinical Pediatric Dermatology, str. 107, Philadelphia, W.B.

Saunders Co., 1981 , u asi až 85 procent středoškolských studentů se projevuje tato porucha, která se označuje jako trudovitost, přičemž je možno zcela reálně uvést, že trudovitost je tak obvyklá porucha, že 100 procent mládeže ve věku 9 až 19 let má určité zkušenosti s touto poruchou. Po dosažení věku dvaceti let nebo těsně nad tímto věkem obvykle vznik této poruchy značně klesá.

I přesto, že trudovitost nepatří mezi onemocnění, které ohrožuje život, může se jednat o poruchu, které lidské tělo po kosmetické stránce může poškozovat, přičemž může působit rovněž i po emotivní stránce zničujícím způsobem. Například je všeobecně dobře známo, že vyrážky na obličeji způsobují psychická traumata. Poškozená osoba si je stále vědoma zjevné vady v obličeji. Takže, ze shora uvedeného je patrné, že okamžitým cílem léčení těchto druhů poruch je omezit fyzické následky a odstranit psychické deprese.

Etiologie vzniku této poruchy je patrná z následujícího. V počátečním stadiu této poruchy, která se označuje jako trudovitost, se tvoří uhry, přičemž tato porucha je výsledkem selhání normálního odleupávání zrohovatělých epidermálních buněk pokrývajících folikulární kanálky. Rozšíření tohoto tukového folikula

nad komedem, což je rozšíření ústí vlasového folikula a vývodu mazové žlázy vyplněné mazovou a rohovou hmotou, má za následek vytlačování této masy na povrch, přičemž vznikne otevřené komedo, t. zn. černá čelní část. Jestliže se póř nad komedem nedostatečně rozšiřuje, potom dochází ke stlačení masy a nastává uzavření komeda, neboli bílá čelní část. Vznik uzavřeného komeda může potom vést k zánětlivým poruchám. Jako následek výše uvedeného procesu mohou vzniknout měchýřky, puchýřky, váčky a cysty, přičemž tato poškození se potom mohou stát místem působení produktů *Corynebacterium acnes* /P. Acnes/, což jsou běžné anaerobní bakterie. V tomto stadiu je léčení trudovitosti pomocí lékaře nezbytné.

Léčiva, která se běžně používají k léčení trudovitosti, zahrnují použití komedolytik, exfoliantů, orálních a topických bakteriostatik, a rovněž tak i systemických antibiotik. Z dosavadního stavu techniky je velmi dobře známo, že k léčení těchto poruch je možno použít tetracyklinových antibiotik, přičemž zejména je možno z této skupiny uvést minocyklinhydrochlorid, a tyto léčiva jsou zvláště účinná jestliže se podávají systemicky. Ovšem je nutno poznamenat, že orální antibiotika mohou způsobovat kandidiální vaginitidu, fotoreakce, onychlysu a gram-negativní folikulitidu,

přičemž mohou rovněž způsobovat tato orální antibiotika bolesti hlavy, závratě a další vedlejší účinky na centrální nervovou soustavu.

Topická antibiotika mají tu výhodu, že u nich nastává snížená celková absorpce léčiva a z toho vyplývající snížená toxicita v porovnání se systemickými antibiotiky. Kromě toho je nutno uvést, že topická antibiotika mají ten další příznivý přínos, že se tato léčiva aplikují pouze na určené místo, kde se vyskytuje porucha.

K potlačení vzniku a vývoje trudevitosti byly již navrženy podle dosavadního stavu techniky četné přípravky, přičemž snahy o přípravu přípravků použitelných při léčení trudevitosti vedla k vývoji topických přípravků na bázi tetracyklinových antibiotik. Ovšem snahy o přípravu těchto druhů topických přípravků narážely na nestabilitu těchto přípravků ve vodném mediu. Podle dosavadního stavu techniky je všeobecně dobře známo, že tetracyklinová antibiotika se rychle rozkládají v protických rozpouštědlech, přičemž vzniká epitetracyklin, anhydrotetracyklin, epianhydrotetracyklin a jiné produkty rozkladu. Tyto produkty rozkladu mají bezvýznamnou terapeutickou účinnost. Tento rozklad uvedených tetracyklinových antibiotik se počítá

ná objevovat již na začátku po rozpuštění těchto antibiotik a potom rychle pokračuje dokud se nedosáhne rovnovážného stavu koncentrace tetracyklinu a epimeru. Tento rovnovážný stav je závislý na teplotě a na hodnotě pH, přičemž je možno uvést, že při vyšší teplotě a nižší hodnotě pH se tvoří více epimeru. Například je možno uvést, že při hodnotě pH 4,2 a při teplotě 3 °C je poměr minicyklinu k epimeru asi 87 : 13, přičemž při hodnotě pH 2,0 a při teplotě 37 °C je poměr minicyklinu k epimeru asi 10 : 90. K rozkladu potom dochází i po dosažení rovnovážného stavu, přičemž k tomuto rozkladu dochází v důsledku oxidace a jiných vedlejších reakcí. Všechny tyto skutečnosti vedou k omezené životnosti těchto tetracyklinových produktů ve vodném prostředí.

Rovněž byly činěny pokusy překonat tento problém se stabilitou uvedených přípravků tak, že tato tetracyklinová antibiotika byla přidávána do různých nevodných prostředků. V tomto směru je možno uvést, že různé roztoky antibiotik v rozpouštědlech na bázi alkoholu jsou uvedeny v patentech Spojených států amerických č. 3 219 529, 3 389 174 a 4 376 118. Ovšem je třeba uvést, že použití těchto rozpouštědel na bázi alkoholů je po kosmetické stránce nepřijatelné vzhledem k tomu, že způsobují podráždění a vysušování pokožky.

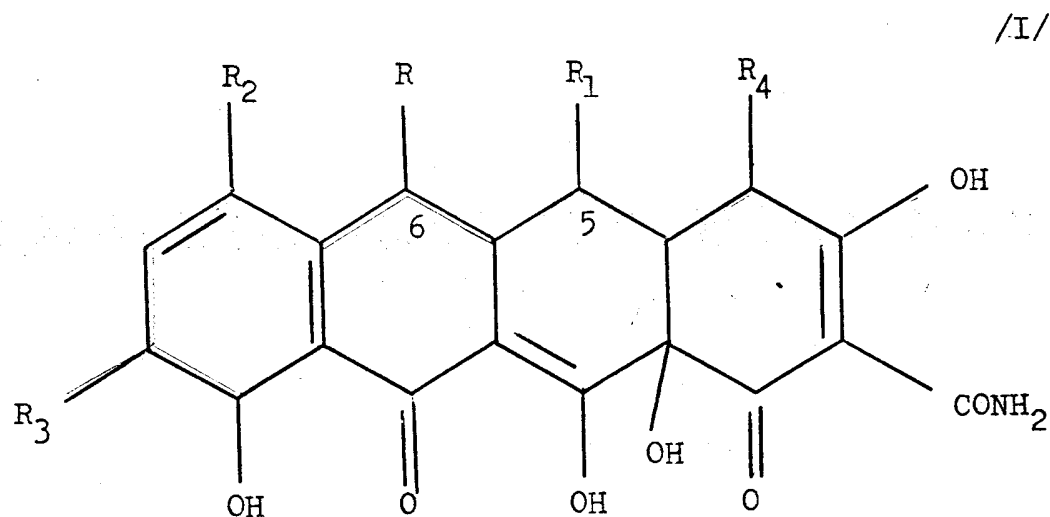
Na trh byl v nedávné době dodáván tetracyklinhydrochlorid ve vodném ethanolevém roztoku v kombinaci s produktem rozkladu, to znamená 4-epitetracyklinem, v rovnovážné koncentraci, a označení tohoto přípravku je Topicyklin, ovšem je třeba uvést, že tento výrobek je relativně nestabilní ve svém roztoku, přičemž dochází ke kontinuálnímu rozkladu. Tento produkt je nutno před dispergováním rozřeďovat z prášku, neboť z hlediska použití je stabilní pouze několik měsíců.

Uvedená tetracyklinová antibiotika byla rovněž formulována ve formě masti na nevodné bázi, přičemž tato mast je stabilní během dlouhých časových intervalů. I přesto, že jsou tyto přípravky vhodné k použití v tom, že jsou vstřebatelné a dochází při jejich použití k lepšímu proniknutí léčiva na aktivní místo než je tomu u roztoku, jejich mastná konzistence je velmi nepříjemná při léčení trudovitosti. Prostředky, které jsou ne-mastné, jako jsou například krémy, by byly mnohem přijatelnější, ovšem většina krémových přípravků jsou emulze na bázi oleje ve vodě, ve které je tetracyklinová aktivní složka nestabilní.

Vzhledem k výše uvedenému je patrné, že zde existuje potřeba vyvinout topické tetracyklinové antibiotické přípravky, které by byly vhodné pro léčení trudovitosti,

dále které by byly stabilní, které by umožňovaly dobré uvolnění léčivé složky do povrchu kůže, a které by byly kosmeticky přijatelné pro účely léčení trudo-
testi.

Podstata stabilního, topického, farmaceutic-
kého přípravu podle uvedeného vynálezu spočívá v tom,
že obsahuje účinné množství tetracyklinového antibiotika
obecného vzorce I



ve kterém znamená R atom vodíku nebo methylovou
skupinu,

R₁ je atom vodíku nebo hydroxyllová
skupina, a

R₂, R₃ a R₄ představují atom

vodíku, monoalkylaminovou skupinu, kde alkyl je nižší alkyl nebo dialkylaminovou skupinu, kde alkyl je nižší alkyl, s tou podmínkou, že R_2 , R_3 a R_4 nemohou být všechny atom vodíku, o koncentraci v rozmezí od 0,10 % do 10,0 % hmot./hmot. ve farmaceutickém vehikulu, které obsahuje :

- /a/ asi 1,0 % až asi 40,0 % hmot./hmot. gelatinač-
ního činidla, které obsahuje;
- /I/ polyethylenový homopolymer, nebo
- /II/ kopolymer polyethylenu a vinylacetátu, nebo
- /III/ kopolymer polyethylenu a kyseliny akry-
lové, nebo
- /IV/ jakoukoliv kombinaci uvedených složek,
- /b/ asi 5 % až asi 75 % hmot./hmot. esterového
změkčovačla jako rozpouštědla, a
- /c/ asi 20,0 % až asi 70,0 % hmot./hmot. těžkého
silikonového rozpouštědla.

Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu je uvedeným tetracyklinovým antibiotikem 7-dimethyl-
amino-6-deoxy-6-demethyltetracyklin a jeho netoxická
adiční sůl s kyselinou nebo hydrát, jako jsou například
soli s kyselinou chlorovodíkovou, sulfonovou, trichlor-
octovou.

Podle ještě výhodnějšího provedení je uvedeným tetracyklinovým antibiotikem 7-dimethylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklin s jeho hydrochloridovou solí, která je známa pod označením minocyclinhydrochlorid.

Koncentrace uvedeného tetracyklinového antibiotika je ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu asi 1,0 % hmot./hmot.

Podle dalšího výhodného provedení podle uvedeného vynálezu je uvedeným tetracyklinovým antibiotikem 6-deoxy-5-oxy-tetracyklin a jeho netoxická adiční sůl s kyselinou nebo hydrát, jako jsou například soli s kyselinou chlorovodíkovou, s kyselinou sulfonovou nebo s kyselinou trichloroctovou.

Přípravek podle uvedeného vynálezu výhodně obsahuje rozpouštědlo vybrané ze skupiny zahrnující silikony ze skupiny zahrnující cyklomethicon /což je oktamethylcyklotetrasiloxan/, cyklomethicon /což je dekamethylcyklopentasiloxan/, hexamethyldisiloxan a směsi těchto látek, a korezpouštědlo, které je vybráno ze skupiny zahrnující změkčovadla z následující skupiny : isoptopylpalmitát, isopropylmyristát, isopropylstearát, diisopropyladipát, benzoát s alkoholy obsahujícími 12 až 15 atomů uhlíku, tridecylneopentanoát, tridecyl-

oktanoát, propylenglykoldipelargonát, oktyloktanoát, oktylstearát, polypropylenglykol-2-myristyletherpropionát, oktylsalicylát, oktylmethoxycinamát, isodecylneopentanoát a směsi těchto látek.

Ve výhodném provedení podle vynálezu je uvedeným rozpouštědlem cyklomethicon v koncentraci v rozmezí od asi 20,0 až asi 70,0 % hmot./hmot. a k rozpouštědlem je isopropylpalmitát v koncentraci v rozmezí od asi 5,0 do asi 75,0 % hmot./hmot.

Gelatační činidlo je podle výhodného provedení vybráno ze skupiny zahrnující polyethylenové homopolymery a kopolymery obsahující homopolymery A-C 617 , 617A , 6 , 6A , 7 , 8 , 8A , 9 , 9A , oxidované homopolymery A-C316A , kopolymery s akrylovou kyselinou A-C 540 , 540A , 580 , kopolymery s vinylacetátem A-C 400 , 400A , 405 , 430 a směsi těchto látek.

Dále je podle uvedeného vynálezu výhodné, jestliže gelatační činidlo je polyethylen v koncentraci v rozmezí od 1,0 % do 40,0 % hmot./hmot.

Nejvýhodnějším farmaceutickým přípravkem podle uvedeného vynálezu je přípravek obsahující minocyklinhydrochlorid v množství v rozmezí od 0,10 % do

5,0 % hmot./hmot. , polyethylen v množství v rozmezí od 1,0 % do 40,0 % hmot./hmot., isopropylpalmitát v množství v rozmezí od 5,0 % do 75,0 % hmot./hmot., a cyklo-methicon v množství v rozmezí od 20,0 % do 70,0 % hmot./hmot.

Podle uvedeného vynálezu byl vyvinut stabilní gelový přípravek na bázi tetracyklinového antibiotika, který je možné použít pro topické ošetřování trudevitosti u lidí, a který je charakterizován tím, že se snadno aplikuje, není mastný, je jemný, nedráždí pokožku na místech, kde byl aplikován a po kosmetické stránce je pro uživatele přitažlivý.

Typický přípravek podle uvedeného vynálezu je tvořen směsí tetracyklinového antibiotika, netěkavého silikonového rozpouštědla a korezpouštědla, kterým je změkčovač v kombinaci s farmaceuticky přijatelným gelatinačním činidlem, jako je například polyethylen. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu je uvedeným tetracyklinovým antibiotikem 7-dimethylamine-6-deoxy-6-demethyltetracyklinhydrochlorid, který je znám pod označením minocyclinhydrochlorid.

Uvedeným antibiotikem, použitým ve stabilním kosmetickém přípravku podle uvedeného vynálezu je všeobec-

ně uvedeno tetracyklinová sloučenina, konkrétně je možno uvést, že se použije látka ze skupiny tetracyklinových sloučenin zahrnující substituované 4-aminotetracykliny, 7-aminotetracykliny a 9-aminotetracykliny, které jsou reprezentovány výše uvedeným obecným vzorcem I.

Typickými sloučeninami, které je možno použít ve stabilním, kosmeticky přijatelném, topickém gelovém přípravku podle uvedeného vynálezu, jsou například následující sloučeniny obecného vzorce I :

7-methylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklin,
7-ethylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklin,
7-isopropylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklin,
9-methylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklin,
9-ethylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklin,
9-isopropylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklin,
7,9-di/ethylamino/-6-deoxy-6-demethyltetracyklin,
7-dimethylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklin,
9-dimethylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklin,
7-methylamino-6-deoxytetracyklin,
9-ethylamino-6-deoxytetracyklin,
7,9-di/methylamino/-6-deoxytetracyklin,
7-diethylamino-6-deoxytetracyklin,
9-diethylamino-6-deoxytetracyklin,
7,9-di/methylethylamino/-6-deoxytetracyklin,
7-methylamino-9-ethylamino-6-deoxytetracyklin, a
9-methylamino-5-hydroxy-6-deoxytetracyklin.

Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se uvedená sloučenina ze skupiny tetracyklinových sloučenin vybere ze skupiny zahrnující :

- /a/ 7-dimethylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklin,
- /b/ 7-methylamino-6-deoxy-6-dimethyl-tetracyklin,
- /c/ 9-methylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklin,
- /d/ 7-ethylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklin,
- /e/ 7-isopropylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklin,
- /f/ 6-deoxy-5-oxytetracyklin,
- /g/ netoxické adiční soli s kyselinou nebo hydráty uvedených sloučenin /a/ - /f/, nebo
- /h/ směsi libovolných výše uvedených látek.

Specifickým příkladem výhodného antibiotického činidla je látka vybraná ze skupiny zahrnující tetracykliny /tetracyklin, minocyklin, doxycyklin, oxytetracyklin, chlortetracyklin, demekloxyklin, methacyklin/ a farmaceuticky přijatelné soli nebo hydráty výše uvedených sloučenin.

Zvláště vhodné jsou pro přípravky podle uvedeného vynálezu tetracyklinové sloučeniny, jako je například 7-dimethylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklin, 6-deoxy-5-oxytetracyklin a jejich netoxické adiční soli s kyselinami nebo hydráty, jako jsou například adiční soli s kyselinou chlorovodíkovou, s kyselinou sulfonovou, s kyselinou trichloroctovou a podobné další

sloučeniny, zejména jsou vhodné adiční soli s kyselinou chlorevodíkovou. První uvedená sloučenina je známa ve formě svého monochloridu, přičemž je označována jako minocyklin, a druhá uvedená sloučenina je rovněž známa ve formě svého monohydrátu, přičemž je označována jako doxycyklinhyklát. Tyto sloučeniny a metody jejich přípravy jsou uvedeny v patentech Spojených států amerických č. 3 148 212 , 3 200 149 a 3 226 436 .

Výše uvedený minocyklin je účinný polosyntetický tetracyklinový analog, který je účinný vůči široké škále gram-pozitivních a gram-negativních organizmů. Bylo zjištěno, že tato látka je zejména účinná jako pomocné léčivo při léčení intenzivního průběhu trudovitosti, což je možná zdůvodnitelné lipidovou rozpustností této sloučeniny, která umožňuje lepší proniknutí tohoto léčiva na aktivní místo.

Ze shora uvedeného vyplývá, že při použití stabilního, kosmeticky přijatelného topického gelového přípravku podle uvedeného vynálezu k léčení trudovitosti je možno snížit nebo se vyhnout vedlejším účinkům, které nastávají při orálním podávání tetracyklinu, minocyklinu, doxycyklinu a podobných dalších látek, přičemž těmito vedlejšími účinky jsou poruchy v trávicím systému, například anorexie /což je chorobné nechutenství/,

nauzea /což je nutkání ke zvracení/ a diarrhoea /což je průjem/, dále glossitida, enterokolitida a meniliální nadměrný růst, a rovněž tak je možno při použití tohoto přípravku podle uvedeného vynálezu snížit intenzitu nebo předejít různým vážným biochemickým abnormalitám, jako je thrombocytopenie a eosinofilie. Výsledkem testování tohoto přípravku podle uvedeného vynálezu je tedy zjištění, že topický gelový přípravek podle vynálezu je z klinického hlediska velmi vhodný pro farmaceutické použití.

Podstata uvedeného vynálezu tedy spočívá ve zjištění, že minocyklin je možno formulovat zcela neočekávaně na stabilní gelový přípravek pro topické použití při léčení trudovitosti u lidí. Tento přípravek podle uvedeného vynálezu má zásadní výhodu oproti typicky používaným mastem na bázi mastného petroleje v tom, že tyto přípravky nejsou mastné, jsou účinné, nejsou dráždivé, snadno se vetřou při lokálním podání, přičemž při této aplikaci nezanechávají viditelné skvrny, a dále mají kosmeticky elegantní vzhled krému. Kromě toho je třeba uvést, že nezanechávají skvrny na pokožce ani neznečišťují oděv pacienta a tak je dále umocněna přitažlivost tohoto prostředku podle vynálezu. Vyjimečně dobrá stabilita tohoto gelového přípravku na bázi minocyklin-hydrochloridu eliminuje nutnost rozřeďovat tento přípravek z prášku před dispergováním a tím spoří

výdaje pacienta neboť není potřeba tento přípravek nějakým zvláštním způsobem skladovat ani jej není nutno často nahražovat za nový.

Při přípravě přípravku podle uvedeného vynálezu se dává přednost použití rozpouštědla z následující skupiny těkavých silikonů, přičemž ovšem rozsah vynálezu není omezen pouze na tyto látky :
cyklomethicon /oktamethylcyklotetrasiloxan/,
cyklomethicon /dekamethylcyklopentasiloxan/,
hexamethyldisiloxan nebo směsi těchto uvedených látek.

Kromě toho je třeba uvést, že ve výhodném provedení přípravku podle uvedeného vynálezu se jako korozpouštědla používá změkčovačla vybraného z následující skupiny látek, přičemž ovšem rozsah vynálezu není omezen pouze na použití těchto uvedených sloučenin :
isopropylpalmitát, isopropylmyristát, isopropylstearát, diisopropyladipát, benzoáty alkoholů obsahující 12 až 15 atomů uhlíku, tridecylneopentanoát, tridecyl oktanoát, propylenglykoldipelargonát, oktyl oktanoát, oktyl stearát, polypropylenglykol-2-myristyletherpropionát, oktyl salicylát, oktyl methoxycinamát, isodecylneopentanoát a směsi těchto uvedených látek.

Podle uvedeného vynálezu se ve výhodném pro-

vedení tohoto přípravku používá v kombinaci s uvedeným rozpouštědlem a korezpouštědlem gelatinační činidlo vybrané ze skupiny zahrnující polyethylenové homopolymery a kopolymery, včetně následujících látek, které ovšem neznamenají, že by rozsah vynálezu byl omezen pouze na tyto sloučeniny : homopolymery A-C 617 , 617A , 6 , 6A , 7 , 7A , 8 , 8A , 9 a 9A , dále oxidované homopolymery A-C 316A , kopolymery s akrylovou kyselinou A-C 540 , 540A , 580 , kopolymery s vinylacetátem A-C 400 , 400A , 405 , 430 a směsi těchto látek.

Stabilní přípravek podle uvedeného vynálezu je všeobecně tvořen následujícími složkami, přičemž vytváří gel na bázi antibiotických látek :

tetracyklinové antibiotikum	0,1 - 10,0 % hmot./hmot.
gelatační činidlo	1,0 - 40,0 % hmot./hmot.
korezpouštědlo	5,0 - 75,0 % hmot./hmot.
rozpouštědlo , q.s.	20,0 - 70,0 % hmot./hmot.

Specifické složení přípravku podle uvedeného vynálezu je následující :

minocyklinhydrochlorid	0,1 - 5,0 % hmot./hmot.
gelatační činidlo	1,0 - 40,0 % hmot./hmot.
korezpouštědlo	5,0 - 75,0 % hmot./hmot.
rozpouštědlo , q.s.	20,0 - 70,0 % hmot./hmot.

Ve výhodném provedení podle vynálezu je gelový topický přípravek tvořen následujícími složkami :

tetracyklinové antibiotikum	1,0 % hmot./hmot.
gelatační činidlo	17,0 % hmot./hmot.
korozpouštědlo	41,0 % hmot./hmot.
rozpouštědlo q.s. ad.	100,0 % hmot./hmot.

Ještě výhodnější složení gelového topického přípravku podle uvedeného vynálezu je následující :

minocyklin	1,0 % hmot./hmot.
gelatační činidlo	17,0 % hmot./hmot.
korozpouštědlo	41,0 % hmot./hmot.
rozpouštědlo q.s.	100,0 % hmot./hmot.

Nejvýhodnější složení gelového topického přípravku podle uvedeného vynálezu je následující :

minocyklinhydrochlorid	1,0 % hmot./hmot.
polyethylen	17,0 % hmot./hmot.
isopropylpalmitát	41,0 % hmot./hmot.
cyklomethicon q.s.	100,0 % hmot./hmot.

Gelový topický přípravek podle uvedeného vynálezu se obvyklým provedení připraví následujícím způsobem. Nejdříve se korozpouštědlo a část rozpouštědla smísí v nádobě opatřené pláštěm vyhřívaným párou.

Potom se přidá gelatační činidlo ve formě suchých granulí a tyto suché granule se rozpustí v uvedené směsi při zvýšené teplotě a za mírného míchání směsi. Poté co se získá čirý roztok se přidá zbývající množství rozpouštědla, což se provede pomalým způsobem a za kontinuálního míchání směsi. Potom se ponechá pláštěm nádoby cirkulovat studená voda za účelem iniciování gelovatění směsi, přičemž v míchání se pokračuje. Potom se tetracyklinové antibiotikum disperguje v části směsi rozpouštědla a nerozpouštědla za použití míchačla, a potom se tato směs vede podle potřeby koloidním mlýnem typu stator-rotor. V okamžiku, kdy je teplota hlavního podílu vsazené směsi dostatečně nízká přidá se disperze antibiotika a v míchání se pokračuje, dokud se dispergace neukončí. Takto získaná směs se potom upraví na konečný požadovaný stav přidávkem rozpouštědla. Potom se pláštěm uvedené nádoby nechá cirkulovat studená voda, dokud se nedosáhne dostatečného zgelovatění směsi. Potom se míchání zastaví a takto získaná vsázka se potom naplní do vhodných konečných obalů.

Konkrétně je možno k tomuto postupu přípravy gelového topického přípravku podle uvedeného vynálezu uvést, že při praktickém provedení tohoto postupu se isopropylpalmitát a část cyklomethiconu

smísí v nádobě opatřené pláštěm vyhřívaným parou. Potom se přidá polyethylen /výrobek firmy Allied Corp., Morristown, N.J. č. AC617A/ ve formě suchých granulí a rozpouštění se provádí při teplotě pohybující se v rozmezí od 90 do 95 °C za mírného promíchávání. V okamžiku, kdy se získá čirý roztok se přidá zbývající podíl cyklomethiconu, což se provede pomalým způsobem a za kontinuálního míchání. V této fázi se zavede do pláště uvedené nádoby chladná voda /o teplotě pohybující se v rozmezí od 20 do 25 °C/ a tato voda se uvede do cirkulace v uvedeném plášti za účelem iniciování gelovatění směsi v uvedené nádobě, což se provede za současného kontinuálního promíchávání. Současně se minocyklinhydrochlorid disperguje v části směsi rozpouštědla a korezpouštědla, přičemž se k této dispergaci použije míchání pomocí míchadla, a získaná směs se potom podle potřeby vede do koloidního mlýna typu rotor-stator. V okamžiku, kdy teplota hlavního podílu vsezené směsi dosáhne přibližně 55 °C, se přidá disperze minocyklinhydrochloridu a pokračuje se v míchání této směsi dokud nedojde ke kompletní dispergaci.

Takto získaná směs se potom upraví na konečný požadovaný stav přidáním cyklomethiconu a chladné vody, přičemž cirkulování vody v plášti nádoby pokračuje

dokud teplota vsázky nedosáhne hodnoty pohybující se v rozmezí od 35 do 40 °C . Míchání se potom zastaví a takto získaná vsázka se naplní do vhodných konečných obalů.

Kosmetický, gelový, topický přípravek podle uvedeného vynálezu projevuje značnou stabilitu, která umožňuje skladování tohoto přípravku po dobu více než dvou let při kontrolované teplotě prostředí. Topický, gelový přípravek podle uvedeného vynálezu byl skladován po dlouhé časové intervaly při teplotách 23 °C , 37 °C a 42 °C aniž by nastala nějaký významnější degradace. V případě tohoto přípravku podle vynálezu se nevyžadují žádné zvláštní skladovací podmínky /jako je například skladování ve formě prášku a potom následné rozředění těsně před použitím a prodejem, jako je tomu například u produktu "Topicycline"/ .

V následujícím jsou uvedeny příklady praktického složení přípravku podle uvedeného vynálezu, přičemž jsou tyto přípravky porovnány s přípravky na vodné bázi. U všech přípravků, u kterých bylo použito protického rozpouštědla došlo k rychlé ztrátě účinnosti léčivé složky souvisící s vodnými systémy.

P ř í k l a d 1

Podle tohoto příkladu byl připraven kontrolní přípravek /vzorek A/ , který obsahoval vodný roztok minocyklinhydrochloridu a dostatečné množství tlumicí látky k udržení hodnoty pH 4,2 , přičemž tento přípravek měl následující složení :

Vzorek A

		Obsah v procentech hmotnosti na objem
minocyklinhydrochlorid		0,01 ⁺
hydrogenfosforečnan sodný		
/monohydrát/		0,0138
kyselina fosforečná	q.s. pH	4,2
vyčištěná voda	q.s.	100,00

⁺ ve formě neutrálního minocyklinu .

Dále byl připraven testovací přípravek /směs označená jako vzorek B/, přičemž tento přípravek měl následující složení :

Vzorek B

	Obsah v procentech hmotnosti na objem
minocyklinhydrochlorid	3,0 ⁺
isopropylpalmitát	41,4
polyethylen A-C 617A	17,2
silikon 244, kapalný	q.s.
	100,0

⁺ve formě neutrálního minocyklinu.

Odpovídající vzorky výše uvedených přípravků byly skladovány při různých teplotách po dlouhé časové intervaly. Tyto vzorky byly periodicky testovány za použití postupu, který je uveden dále, přičemž byla zjišťována přítomnost minocyklinu a rozkladného produktu /produktu degradace/ epí-minocyklinu. Získané výsledky jsou uvedeny v následujících tabulkách I a II .

T a b u l k a I

Procento původní účinnosti v přípravku na bázi minocyklinhydrochloridu ve vodném fosforečnanovém tlumiči projevené po určitém intervalu skladování /vzorek A/ .

Časový interval /dny/	% z počáteční účinnosti		
	3 °C	23 °C	37 °C
0	100	100	100,0
0,208	103	100,5	87,5
1	99,7	88,2	69,6
3	94,3	76,8	60,5
6	87,4	68,6	54,5
7	93,2	68,9	54,3
10	88,2	67,5	43,1
14	87,3	67,7	43,2
17	77,9	60,8	32,8
21	79,6	60,7	32,2
24	79,9	61,7	-
29	80,2	62,0	27,0

T a b u l k a II

Procento původní účinnosti v přípravku na bázi minocyklin-
hydrochloridu o koncentraci 3 % , představující topický
gelevý přípravek podle vynálezu, po určitém intervalu
skladování /vzorek B/ ,

Časový interval /měsíce/	% z počáteční účinnosti		
	23 °C	37 °C	42 °C
0	100,0	-	-
1	100,4	100,1	99,1
2	99,8	97,8	101,3
3	98,3	99,8	97,9
6	100,6	-	-

Porovnáním hodnot uvedených v tabulkách I a II je zcela patrné, že gelový tepický přípravek podle uvedeného vynálezu je stabilní po dlouhé časové intervaly při různých teplotách, přičemž je možno uvést, že je mnohem stabilnější než přípravek, ve kterém bylo použito vodného vehukula. Za kyselých podmínek /pH 4,2/ a při teplotě místnosti a nižší je hlavním reakčním schématem pro rozklad uvedených účinných látek ve vodném roztoku epimerizace a následný rovnovážný stav minocyklinu a jeho C-4 epimeru. Při vyšších teplotách a v delších časových intervalech se tvořily další vedlejší produkty.

Výše uvedené výsledky týkající se minocyklinu a rozkladných produktů tohoto minocyklinu, t. zn. epi-minocyklinů, u různých přípravků byly získány použitím vysoce účinné kapalinové chromatograficko-spektrofotometrické metody. Podmínky pro testování těchto gelových minocyklinových přípravků byly následující :

Kolona : Supelcosil LC-8 , náplň s velikostí částic 5 mikronů, 150 x 4,6 mm , výrobce Supelco Inc., nebo odpovídající zařízení.

Rozpouštědlový systém : 50 % dimethylformamidu
50 % methanolu

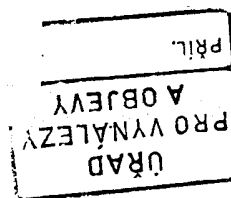
Mobilní fáze : dimethylformamid/EDTA/oxalát amonný
průtok 2,0 mililitry/minutu.

Detektor : ultrafialová oblast při 280 nm a 0,05 AUFS.

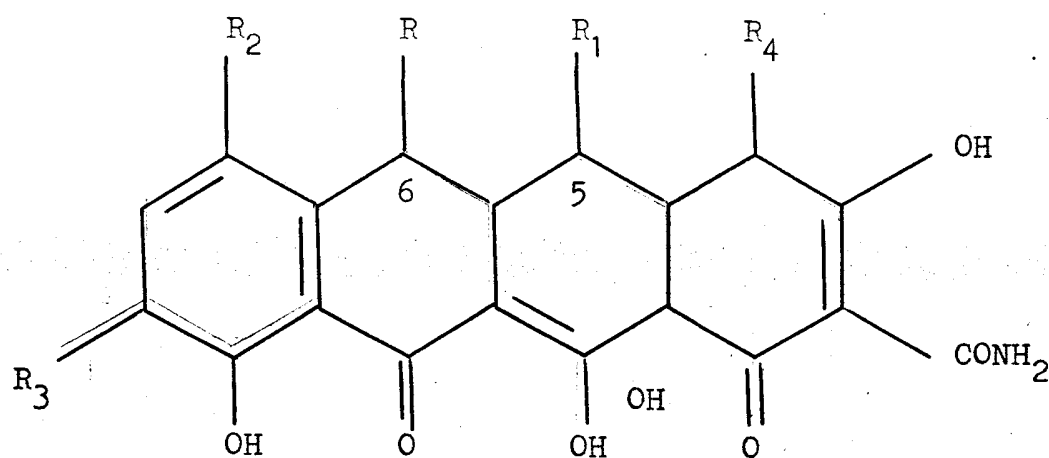
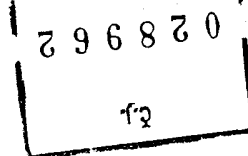
3144-90

- 29 -

PATENTOVÉ NÁROKY



1. Stabilní, topický, farmaceutický, gelový 25. VI 1950
 přípravek, vyznačující se tím, že obsahuje účinné množství sloučeniny obecného
 vzorce I



/I/

ve kterém znamená R atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R₁ je atom vodíku nebo hydroxylová skupina, a

R₂, R₃ a R₄ představují atom vodíku, monoalkylaminovou skupinu, kde alkyl

je nižší alkyl, nebo dialkylaminevou skupinu, kde alkyl je nižší alkyl, s tou podmínkou, že substituenty R_2 , R_3 a R_4 nemohou být všechny najednou atom vodíku, o koncentraci v rozmezí od 0,10 % do 10,0 % hmot./hmot., ve farmaceutickém vehikulu obsahujícím :

/a/ asi 1,0 % až asi 40,0 % hmot./hmot. gelatinačního činidla obsahujícího :

/I/ polyethylenový homopolymer, nebo

/II/ kopolymer polyethylenu a vinylacetátu, nebo

/III/ kopolymer polyethylenu a kyseliny akrylové,* nebo

/IV/ jakoukoliv kombinaci uvedených látek,

/b/ asi 5,0 % až asi 75 % hmot./hmot. esterového změkčovadla jako korozezpouštědla, a

/c/ asi 20,0 % až asi 70 % hmot./hmot. těkavého silikonového rozpouštědla.

2. Stabilní, topický, farmaceutický, gelový přípravek podle bodu 1, vyznačující se tím, že uvedeným tetracyklinovým antibiotikem je 7-dimethylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklin a jeho netoxické adiční soli s kyselinou nebo hydráty, jako jsou například soli s kyselinou chlorevodíkovou,

s kyselinou sulfonovou nebo s kyselinou trichloroctovou.

3. Stabilní, topický, farmaceutický, gelový přípravek podle bodu 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným tetracyklinovým antibiotikem je 7-dimethylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklin ve formě hydrochloridové soli, který se označuje jako minicyklinhydrochlorid.

4. Stabilní, topický, farmaceutický, gelový přípravek podle bodu 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že koncentrace uvedeného tetracyklinového antibiotika je asi 1,0 % hmot./hmot.

5. Stabilní, topický, farmaceutický, gelový přípravek podle bodu 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným tetracyklinovým antibiotikem je 6-deoxy-5-oxy-tetracyklin a jeho netoxické adiční soli s kyselinami nebo hydráty, jako je například sůl s kyselinou chlorevodíkovou, s kyselinou sulfonovou nebo s kyselinou trichloroctovou.

6. Stabilní, topický, farmaceutický, gelový přípravek podle bodu 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlo se vybere ze skupiny

zahrnující silikony, kterými jsou cyclomethicon /okta-methylcyklotetrasiloxan/, cyclomethicon /dekamethyl-cyklopentasiloxan/, hexamethyldisiloxan a směsi těchto látek, přičemž korozpouštědlo se vybere ze skupiny zahrnující změkčovadla, kterými jsou isopropyl-palmitát, isopropylmyristát, isopropylstearát, diisopropyladipát, benzoáty s alkoholy obsahujícími 12 až 15 atomů uhlíku, tridecylneopentanoát, tridecylektanoát, propylenglykoldipelargenát, oktylektanoát, oktylstearát, polypropylenglykol-2-myristyletherpropionát, oktylsalicylát, oktylmethoxy-cinamát, isodecylneopentanoát a směsi těchto látek.

7. Stabilní, topický, farmaceutický, gelový přípravek podle bodu 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným rozpouštědlem je cyclomethicon v koncentraci v rozmezí od asi 20,0 do 70,0 % hmot./hmot. a korozpouštědlem je isopropylpalmitát v koncentraci v rozmezí od asi 5,0 do asi 75,0 % hmot./hmot.

8. Stabilní, topický, farmaceutický, gelový přípravek podle bodu 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedené gelatinační činidlo se vybere ze skupiny zahrnující polyethylenové homopolymery a kopolymery kterými jsou homopolymery A-C 617, 617A, 6, 6A, 7, 7A, 8, 8A, 9, 9A, oxidované homopolymery A-C316A,

kopolyмеры s kyselinou akrylovou A-C 540 , 540 A ,
580 , kopolyмеры s vinylacetátem A-C 400 , 400A , 405 ,
430 a směsi těchto látek.

9. Stabilní, topický, farmaceutický, gelový
přípravek podle bodu 13 , v y z n a č u j í c í s e
t í m , že gelatinační činidlo je polyethylen v kon-
centraci 1,0 % až 40,0 % hmot./hmot.

10. Stabilní, topický, farmaceutický, gelový
přípravek podle bodu 1 , v y z n a č u j í c í s e
t í m , že složkami tohoto prostředku jsou :

minocyklinhydrochlorid	0,10 - 5,0 % hmot./hmot.,
polyethylen	1,0 - 40,0 % hmot./hmot.,
isopropylpalmitát	5,0 - 75,0 % hmot./hmot.,
cyklomethicon	20,0 - 70,0 % hmot./hmot.

Zastupuje :

JUDr. Karel Čermák

