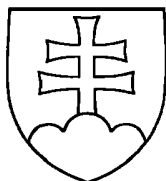


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA  
VYNÁLEZU**

(22) Dátum podania: 03.10.88  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 07/104 917  
(32) Dátum priority: 06.10.87  
(33) Krajina priority: US  
(40) Dátum zverejnenia: 08.10.97  
(86) Číslo PCT:

(21) Číslo dokumentu:

**6563-88**

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.<sup>6</sup> :

**A 61K 31/65,  
A 61K 9/22**

(71) Prihlasovateľ: American Cyanamid Company, Stamford, CT, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Valerose Joseph J. JR., Montgomery, NY, US;  
Biehl Raymond J., Monsey, NY, US;  
Sheth Nitin V., Middletown, NY, US;  
Strathy Walter A., Pearl River, NY, US;  
Doelling Michael Kay, New City, NY, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Farmaceutický prípravok zložený z granuliek, ktoré obsahujú tetracyklínovú zlúčeninu**

(57) Anotácia:

Farmaceutický prípravok je zložený z granuliek, ktoré obsahujú tetracyklínovú zlúčeninu so zníženou rýchlosťou uvoľňovania tetracyklínovej zlúčeniny v žalúdku a so zvýšenou rýchlosťou jej uvoľňovania v črevách človeka po orálnom podaní. Tieto granuly obsahujú antibakteriálne účinné množstvo 7- alebo 9-alkylamino-6-deoxy-6-demetyltetracyklínu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku alebo jeho netoxické adičné soli s kyselinou, v zmesi s účinným množstvom aspoň jedného farmaceuticky vhodného excipientu, pričom majú tvar sferonizovaných guľôčok s priemerom 0,1 až 2,5 mm, výhodne 0,8 až 1,2 mm.

Farmaceutický prípravok zložený z granúl, ktoré obsahujú tetracyklínovú zlúčeninu

### Oblasť techniky

Vynález sa týka farmaceutického prípravku pre regulované uvoľňovanie antibakteriálnych činidiel obsahujúcich tetracyklínové zlúčeniny. Týka sa najmä produktu vo forme guľovitých granúl (sferonizovaného produktu) obsahujúceho tetracyklínové zlúčeniny zmiešané s excipientom. Guľovité častice majú také vlastnosti, že sú schopné regulovať rýchlosť uvoľňovania orálne podaných tetracyklínových zlúčenín v žalúdku a črevách človeka tak, že v žalúdku túto rýchlosť znižujú a v črevách zvyšujú. Keď sa týmito guľovitými časticami naplnia kapsle alebo keď sa zlisujú do tabliet a pod., získajú sa dávkovacie formy tetracyklínových zlúčenín s regulovaným uvoľňovaním, ktoré nespôsobujú nevoľnosť alebo závrate, ako to robia iné dávkovacie formy.

### Doterajší stav techniky

Tetracyklínové zlúčeniny sa v širokom rozsahu používajú väčšinou pre ich antimikrobiálny účinok. Prednostná skupina týchto látok zahŕňa 7- alebo 9-alkylamino-6-deoxy-demethyl-tetracyklíny a ich netoxické adičné soli s kyselinami. Americké patenty Bootha a ďalších, US 3 148 212 a Petisi a ďalší, US 3 226 436, popisujú prípravu tejto skupiny zlúčenín tetracyklínu. Aj keď tieto zlúčeniny dosiahli značného rozšírenia vo forme orálnych prípravkov, čo obzvlášť platí pre 7-dimethylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklinhydro-

chloridu, ktorý je taktiež známy pod označením minocyklín hydrochlorid, majú jednu nevýhodu, ktorou je tendencia k spôsobovaniu vedľajších účinkov na centrálny nervový systém a gastrointestrálny systém, ako aj ~~motanie~~<sup>brátenie</sup> hlavy, závrate, nevoľnosť, zvracanie a diarhea. Pacienti, ktorým sú tieto lieky orálne podávané, musia byť preto varovaní pred riadením motorových vozidiel alebo používaním nebezpečných strojov a dochádza taktiež k tomu, že pacienti odmietajú pokračovať v prijímaní lieku.

V US patente č. 4 606 909 (Bechgaard) je popísané umiestnenie málo rozpustnej účinnej látky, ako je tetracyklín, v orálnej dávkovacej forme s regulovaným uvoľňovaním. Málo rozpustné účinné látky sa musia používať v spojení s látkou zaisťujúcou dispergáciu, ako sú aniontové detergenty, aby sa dosiahlo rozpustnosti v črevných tekutinách. Prípravok je zpracovaný na malé guľôčky vybavené enterickým poťahom, aby sa zamedzilo akémukoľvek úniku liečiva do žalúdka. Gulôčky s poťahom sa tabletujú alebo uložia do kapsúl. V citovanom patente nieje žiaden údaj o tom, že je možné takéto dávkovacie formy používať na odstraňovanie závratí a/alebo nevoľností, ktoré sú spojené s liečením pomocou tetracyklínu. Negatívnym faktorom je navyše požiadavka na použitie látky zaisťujúcej dispergáciu, najmä však aniontového detergentu.

McAinsh a ďalší uvádzajú v US patente č. 4 138 475, že je možné propranolol alebo jeho farmaceuticky vhodnú soľ zpracovať na farmaceutický prípravok s ~~opozdeným~~<sup>oneskoreným</sup> uvoľňovaním miešaním tejto látky s mikrokryštalickou celulózou, ktorá naboptná vo vode a zpracovaním tejto zmesi na sféroidy. Vzniknuté guľovité častice sa ~~vytvárajú~~<sup>obalujú</sup> ~~hrubým~~<sup>hrubým</sup> filmom hydropropylmethylcelulózy a/alebo zmäkčovadla, aby sa zamedzilo

akémukol'vek uvoľňovaníu liečiva do žalúdka. Sféroídmí, <sup>obalenými</sup> ~~vybavenými~~ filmom, sa potom naplnia želatínové kapsle. Okrem skutočnosti, že propranolol sa používa ako beta-blokážno <sup>s deoxy</sup> ~~pro~~ prostriedky na liečenie ~~srdečných~~ chorôb a nie ako orálne antimikrobiálne prostriedky, je dávkovacia forma podľa McAins <sup>ho</sup> ~~ov~~ patentu určená, podobne ako všetky dávkovacie formy s <sup>onés korengm</sup> ~~epozdeným~~ dávkovaním, predovšetkým k tomu, aby sa znížil celkový počet kapsúl potrebných na dosiahnutie dennej dávky. Propranolol sa často užíva 3 až 4 krát denne, zatiaľ čo väčšina doposiaľ používaných, orálne podávaných tetracyklínových liekov sa podáva raz alebo dvakrát denne. V McAins <sup>ov</sup> ~~ovom~~ patente nie je okrem toho uvedený žiaden údaj, ani jeho náznak, že by sa malo navrhovaných farmaceutických prípravkov <sup>u</sup> ~~o~~ používať v spojení s tetracyklínovými zlúčeninami. A nakoniec nie je tu uvedená žiadna zmienka o tom, že by sa <sup>be-to</sup> ~~týchto~~ dávkovacích <sup>ie</sup> ~~for~~ <sup>my</sup> ~~mal~~ <sup>o</sup> používať v spojení s propranololom alebo s iným liečivom za účelom prekonania nepríjemných reakcií, najmä vedľajších účinkov na centrálny nervový systém a gastrointestinálny systém.

Nedávno ponúkli Parke-Davis pre medikálne použitie kapsle dodávané pod obchodným označením DORYX<sup>(R)</sup>, obsahujúce špeciálnym spôsobom potiahnuté pelety doxycyklinhyklátu určené pre orálne použitie (viď. Physicians Desk Reference, 1987, Medical Economics Company, Oradell, NJ, str. 1487 až 1489). Na rozdiel od minocyklinhydrochloridu a jeho izomérov a analógov, doxycyklinhyklát neobsahuje alkylaminoskupinu ani v polohe 7 ani 9. Parke-Davisove pelety vraj obsahujú okrem zlúčeniny deoxycyklinu laktózu, mikrokryštalickú celulózu a "povidone" (polyvinylpyrrolidón). Filmový poťah je hrubý (tvorí ho napríklad 15 až 20% hmotnostných granúl) a je nutný. Publikácia v Physicians Desk Reference je nejasná, čo

sa týka výhod vyplývajúcich z použitia takých potiahnutých peliet, ale predpokladá sa, že sa film používa na minimalizáciu uvoľňovania liečiva v žalúdku a odstránenie zažívacích porúch.

Aby sa odstránili problémy s vedľajšími účinkami ako na centrálny nervový systém, tak na gastrointestinálny trakt, uvedenými zhora, stále ešte existuje potreba vyvinúť prípravok obsahujúci tetracyklín s regulovaným uvoľňovaním, najmä taký prípravok, ktorý by neobsahoval poťahy filmov, najmä hrubé poťahy. Túto potrebu spĺňa predložený vynález, a to spôsobom, ktorý nebol v dosavadnom stave techniky doposiaľ navrhnutý.

#### Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu je farmaceutický prípravok skladajúci sa z granúl, obsahujúcich tetracyklínovú zlúčeninu so zníženou rýchlosťou uvoľňovania tetracyklínovej zlúčeniny v žalúdku a so zvýšenou rýchlosťou jej uvoľňovania v črevách človeka po orálnom podaní, ktorého podstata je v tom, že granule obsahujú antibakteriálne účinné množstvo 7- alebo 9-alkylamino-6-deoxy-6-demethyl-tetracyklínu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zostatku alebo jeho netoxickej adičnej soli s kyselinou, v zmesi s účinným množstvom najmenej jedného farmaceuticky vhodného excipientu, pričom majú tvar sferonizovaných guľôčiek o priemere 0,1 až 2,5 mm, s výhodou 0,8 až 1,2 mm.

Aj keď sa podľa vynálezu používa guľovitých častíc, dosahuje sa regulácia uvoľňovaním účinnej látky pri orálnom podávaní špecifickým spôsobom ich výroby. Častice prednostne

uvolňujú malý podiel tetracyklínovej zlúčeniny pomaly v ľudskom žalúdku a zostatok uvoľňujú rýchlo v črevách. Dosahuje sa to ~~to~~ spôsobom výroby mikrogulôčok, ktoré obsahujú na svojom povrchu alebo vo vnútri liečivo zmiešané s jedným, alebo viacerými ~~uvážlivo~~ <sup>vhodne</sup> zvolenými excipientmi, pričom gulôčky sú upravené tak, aby regulovane uvoľňovali liečivo. Pri spôsobe podľa vynálezu sa nepoužíva vôbec žiadneho potahovania alebo sa gulôčky potahujú len ultratenkým polymérnym filmom, ku ktorého erózii dochádza v žalúdku veľmi pomaly, ale v tenkom čreve veľmi rýchlo. Dôvody, prečo sa dosahujú ~~sa~~ výhody v znížení vedľajších účinkov, nie sú v súčasnej dobe celkom zrozumiteľné. Predpokladá sa, že pomalé uvoľňovanie tetracyklínovej zlúčeniny v žalúdku zabraňuje vzniku zažívacích porúch a rýchle uvoľňovanie zostatku tetracyklínovej zlúčeniny v tenkom čreve je možné z hľadiska vedľajších účinkov na centrálny nervový systém skôr tolerovať, pretože nedochádza k extrémnemu krátkodobému zvýšeniu hladiny tejto látky v krvi. Aj keď celý rozsah výhod, ktoré tento vynález poskytuje, je možné v podstate aplikovať na tetracyklínové zlúčeniny, ako triedu, jedinečné výhody sa dostavujú najmä pri použití 7- alebo 9-alkylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklínových zlúčenín.

Prehľad obr. ~~vo~~ <sup>na</sup> výkresoch

Na obr. 1 je graficky znázornená časová závislosť uvoľňovania minocyklinhydrochloridu z nepotiahnutých guľovitých častíc podľa vynálezu v deionizovanej vode pri pH 6.

Na obr. 2, 4 a 5 je graficky znázornená časová závislosť uvoľňovania minocyklinhydrochloridu z guľovitých častíc potiahnutých filmom podľa vynálezu v syntetickej žalúdočnej šťave.

Na obr. 3 a 6 je graficky znázornená časová závislosť uvoľňovania minocyklinhydrochloridu z guľovitých častíc potiahnutých filmom podľa vynálezu v syntetickej črevnej tekutine.

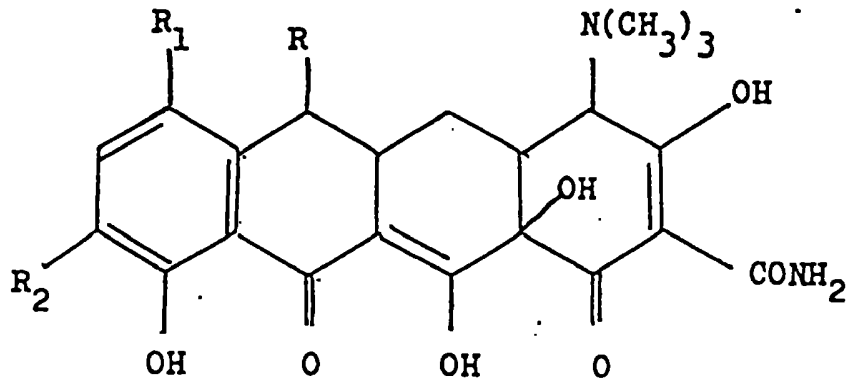
Farmaceutické prípravky podľa vynálezu sa môžu ďalej zpracovať na kapsule alebo lisovaním na tablety.

V niektorých prípadoch, najmä keď je liečivá zložka umiestnená v počahu na guľovitých jadrách, sa môžu guľovité častice dodatočne vybaviť ultratenkou vrstvou polyméru, ktorá v podstate rovnomerne obaľuje každú guľovitú granulu, pričom polymér použitý na tvorbu tejto vrstvy je po orálnom podaní pomaly erodovateľný v ľudskom žalúdku a rýchlo erodovateľný v tenkom čreve.

V oboch prípadoch sa dáva prednosť tetracyklínovej zlúčenine, ktorá je rozpustná vo vode, tj. zlúčenine, ktorá vyžaduje menej ako 500 dielov objemových vody na rozpustenie jedného dielu hmotnostného tetracyklínovej zlúčeniny pri teplote okolia. Okrem toho, v oboch prípadoch, či sa použijú nepotiahnuté gulôčky alebo gulôčky potiahnuté filmom, má sa tetracyklínová zlúčenina uvoľňovať viac ako z 60% a prednostne prakticky úplne (tj. viacej ako z 90%) z guľovitých granúl za dobu v rozmedzí od asi 20 do asi 90 minút, pri skúšaní v suspenzii v deionizovanej vode o hodnote

pH asi 6 a telesnej teplote, tj. 37° C a pri koncentrácii liečiva asi 100 mg/900 ml. Ak sa používajú granule vybavené filmom, dáva sa z tohoto dôvodu prednosť ultratenkým filmom. Pod pojmom ultra tenký film sa pre účely tohto vynálezu rozumie film, ktorého hmotnosť je 2 až 10%, prednostne 2 až 5% hmotnostných, hmotnosti granúl potiahnutých filmom.

Aj keď je farmaceutický prípravok podľa vynálezu obecné použiteľný v prípade všetkých tetracyklínových zlúčenín, prednostne sa podľa vynálezu používajú tetracyklínové zlúčeniny zvolené zo súboru zahrňujúceho substituované 7- alebo 9-aminotetracyklíny <sup>všeobecného</sup> ~~obecného~~ vzorca.



kde

R predstavuje vodík alebo methyl skupinu a každý zo symbolov

$R_1$  a  $R_2$  predstavuje vodík, mono(nižšiu alky)aminoskupinu alebo di(nižšiu alky)aminoskupinu s tou podmienkou, že obidva symboly  $R_1$  a  $R_2$  nepredstavujú súčasne atómy vodíka.

Typickými zlúčeninami spadajúcimi do rozsahu zhora uvedeného obecného vzorca sú napríklad

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.

Prednostnými zlúčeninami z tejto triedy tetracyklínových zlúčenín sú

a) 7-dimethylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklín,

b) 7-methylamino-6-deoxy-6-dimethyltetracyklín,

c) 9-methylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklín,

d) 7-ethylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklín ,

e) 7-isopropylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklín,

f) netoxické adičné soly s kyselinami zlúčenín a) až e) vrátane alebo

g) zmesi akýchkoľvek zhora uvedených látok.

Zo zlúčenín tetracyklínu je nutné sa obzvlášť zmieniť o 7-dimethylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklínu a jeho netoxických adičných soliach s kyselinami, napríklad soliach s kyselinou chlorovodíkovou, sulfonovými kyselinami, kyselinou trichloroctovou apod., najmä potom o prednostnej adičnej soli s kyselinou chlorovodíkovou. Posledná uvedená zlúčenina je taktiež známa pod označením minocyklínhydrochlorid. Tieto kyseliny a spôsob ich prípravy sú zverejnené v hore uvedených US patentoch č. 3 148 212 a 3 226 436.

Na dosiahnutie najlepších výsledkov môže prípravok podľa vynálezu s regulovaným uvoľňovaním obsahovať v jednotkovej dávkovacej forme napríklad od 25 do 200 mg a s výhodou od 50 do 100 mg tetracyklínovej zlúčeniny, napríklad hydrochloridu minocyklínu.

Podľa jednej alternatívy spôsobu prípravy farmaceutického prípravku podľa vynálezu, pri ktorej sa vyrába dávkovacia forma obsahujúca liečivo vo vnútri guľovitých častíc, skôr než na ich povrchu, sa postupuje tak, že sa tetracyklínová zlúčenina, napríklad minocyklinhydrochlorid vo forme prášku pomaly zmieša s požadovaným množstvom farmaceutického excipientu. Potom sa pomaly za neustáleho miešania pridáva voda, ~~do ktorej~~ <sup>do ktorej</sup> sa nezíska hmota o požadovanej konzistencii.

Vlhká hmota sa potom extruduje za použitia perforovanej dosky s otvormi o vhodnej veľkosti a granulát sa pri veľkej rýchlosti sferonizuje. Vlhké guľôčky sa usušia na vhodnú úroveň vlhkosti (napríklad asi 3 až 5 % hmotnostných) v systéme s fluidným lôžkom. V systéme s fluidným lôžkom sa guľôčky rýchlo vysušia, takže potom majú hladký povrch a homogénnu distribúciu liečiva.

Keď sa majú pripraviť guľôčky obsahujúce liečivo v povrchovej vrstve, používa sa dobre známa technológia potahovania jadier, napríklad jadier typu "nonpareil". Takéto jadrá majú obvykle veľkosť asi 0,1 mm a obsahujú napríklad zmes cukru a škrobu. Liečivo sa zmieša s excipientom, napríklad želatínou a vzniklou zmesou sa povlečú jadrá za použitia rotačného granulátora, systému s fluidným lôžkom alebo podobného zariadenia na výrobu farmaceutických dávkovacích foriem. Príklad tejto technológie je uvedený v ďalšom popise.

Pojem "gulôčky" ("sferonizovaný produkt") je v obore dobre známy a rozumieme pod ním guľovité častice o priemere približne 0,1 až 2,5 mm, najmä však 0,5 až 2 mm a najvýhodnejšie 0,8 až 1,2 mm.

Je známych mnoho farmaceutických excipientov. Na účely vynálezu sa hodí mnoho z nich, ale nie všetky z nich. Uvážlivá voľba excipientov sa však stane ľahkou, ak budú respektované zhora uvedené požiadavky, vyjadrené prostredníctvom výsledkov skúšobných postupov. Mal by byť používaný excipient so známym stupňom rozpustnosti a boptnavosti v tekutinách žalúdka a tenkého čreva. Odborníci v tomto obore majú prehľad o farmaceutických excipientoch. Väčšina z nich je uvedená v štandardných príručkách, ako je napríklad Remington's Pharmaceutical Sciences, 1980, 16. vydanie, Philadelphia College of Pharmacy and Science, kapitola 67, Pharmaceutical Necessities, str. 1225 - 1267. Môže sa síce použiť jediný excipient, napríklad mikrokryštalická celulóza, ako je ukázané v príkladoch, ale dosiahnutie požadovaných výsledkov bude vyžadovať väčšiu starosť pri voľbe <sup>výber</sup> vhodného množstva tetracyklínovej zlúčeniny, ktorú sa má v guľovitej častici použiť. Tak napríklad za použitia jediného excipientu, napríklad mikrokryštalickej celulózy, by mal minocyklohydrochlorid tvoriť 60 až 70 % hmotnostných z celkovej hmotnosti gulôčky, napriek tomu, že je prípadne možné tento obsah meniť. Za použitia viac ako jedného excipientu sa obvykle môže použiť menšieho množstva tetracyklínovej zlúčeniny. Z týchto dôvodov je za použitia kombinácií excipientov možné trochu rozšíriť rozsah zloženia prípravku. Ako ilustratívne príklady vhodných excipientov, na ktorých použitie sa však spôsob podľa vynálezu ne<sup>o</sup>medzuje, je možné uviesť mikrokryštalickú

celulózu, polyvinylpyrrolidon, hydroxypropylmethylcelulózu, zmes mikrokryštalickej celulózy a laktózy, zmes mikrokryštalickej celulózy a sodnej soli karboxymethylcelulózy a akejkoľvek zmesi zhora uvedených látok a pod.

Vhodnými formami mikrokryštalickej celulózy sú napríklad látky predávané na trhu pod označením Avicel-PH-101 a Avicel-PH-105 (výrobok firmy FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA., USA). Vhodná zmes mikrokryštalickej celulózy a sodnej soli karboxymethylcelulózy je napríklad látka predávaná firmou FMC Corporation pod firemným označením Avicel RC-581. Zistilo sa, že vo všeobecnosti môžu nepotiahnuté guľôčky obsahovať napríklad 10 až 20 % hmotnostných minocyklinhydrochloridu alebo inej tetracyklínovej zlúčeniny a 30 až 90 % hmotnostných excipientu alebo excipientov, aj keď, ako už bolo uvedené, sa môže obsah liečiva meniť.

Guľovité častice sa môžu pri spôsobe podľa vynálezu vyrábať za použitia bežných farmaceutických výrobných zariadení. Pri výrobe granúl obsahujúcich liečivo je napríklad účelné zmiešať práškovitú zlúčeninu tetracyklínu a práškovitý excipient v mixére na výrobu testa, napríklad v Hobartovom mixére. Potom sa vyrobí granulačná hmota primiešaním kvapalného média, napríklad vody, v takom množstve, aby sa dosiahlo vhodnej konzistencie na vytlačenie. Granulačná hmota sa vysokou rýchlosťou vytlačí perforovanou doskou s otvormi o vhodnej veľkosti, napríklad 0,8 alebo 1,0mm a granulát sa vysokou rýchlosťou sferonizuje. Vlhké guľôčky sa potom účelne vysušia v konvenčnom zariadení, napríklad lieskovej sušiarne. Prednostne sa vysuší, napríklad v obvyklom systéme s fluidným lôžkom, na nízky obsah vlhkosti, napríklad asi 3 až asi 5 %. Alternatívne sa môže

použiť aj iných technológií ako je napríklad technológia rotogranulácie (Glatt) alebo akýchkoľvek iných technológií používaných na výrobu guľôčok alebo peliet tohoto obecného typu, ako napríklad Freundovy CF granulácie alebo iných technológií.

Ak sa má liečivo uložiť vo forme poťahu jadra, obvykle sa jadrá nonpareil o zrnitosti 30 až 35 mesh (veľkosť oka 0,5 až 0,6 mm) poťahujú vhodnou disperziou tetracyklínovej zlúčeniny, mikrokryštalickej celulózy a želatíny v Glattovom rotačnom granulátore. Veľkosť výsledných častíc leží v rozpätí od asi 850 do 425  $\mu\text{m}$ .

Ak sa používa filmotvorný polymér, môže sa typ polyméru a jeho množstvo meniť v širokých medziach. Množstvo polyméru je závislé na hrúbke filmu. Je však dôležité, aby bol akýkoľvek použitý filmotvorný polymér akosi erodovateľný v žalúdočnej šťave a/alebo je ho nutné používať v ultratenkej vrstve alebo vrstvách, aby sa umožnilo uvoľnenie malého množstva tetracyklínovej zlúčeniny v žalúdku. Dôležitosť tohto javu bola popísaná zhora. U väčšiny polymérov ľahko erodovateľných žalúdočnou šťavou zodpovedá síce vhodná hrúbka filmu obsahu 2 až asi 10 % hmotnostných filmotvorného polyméru, vzťahnuté na hmotnosť potiahnutých guľôčok, ale viacmenej sa všetkých filmov prednostne používa v množstve 2 až 5 % hmotnostných, pretože tenké vrstvy polymérov, aj tých ktoré majú trocha vyššiu odolnosť proti kyslým žalúdočným šťavam, umožňujú uvoľnenie požadovaných malých množstiev tetracyklínovej zlúčeniny v žalúdku.

Ako ilustratívne príklady filmotvorných polymérov, na ktorých použitie sa však spôsob podľa vynálezu neobmedzuje, je možné uviesť polyméry na báze celulózy a polyméry na báze kyseliny akrylovej. Ako konkrétne príklady je možné uviesť

methylocelulózu, ethylcelulózu, hydroxyethylcelulózu, hydroxypropylcelulózu, hydroxypropylmethylocelulózu, polyméry a kopolyméry kyseliny akrylovej alebo methakrylovej a metylakrylátu a metylmethakrylátu a zmesi akýchkoľvek týchto látok. <sup>Poťahy</sup> ~~Pevňaky~~ môžu obsahovať bežné prísady, ako sú zmäkčovadlá, pigmenty, farbivá, atď. Zmäkčovadlá môžu zahŕňať minerálne oleje, <sup>estery s vysokým bodom varu</sup> ~~vysokovteľé estery~~, rastlinné oleje apod. Z obchodne dostupných poťahových hmôt sú užitočné napríklad Eudragit<sup>(R)</sup>, výrobok firmy Rohm Pharma, Weiterstadt, NSR a Surelase<sup>(R)</sup>, výrobok firmy Colorcon, Inc., West Point, PA, USA. Prvá z nich obsahuje aniontový polymér kyseliny methakrylovej a metyl methakrylátu. Druhá je tvorená disperziou ethylcelulózy, dibutylsebakátu, kyseliny olejovej, sublimovaného oxidu kremičitého a hydroxidu amónneho.

Z poťahových hmôt sa dáva prednosť ethylcelulóze a hydroxypropylmethylocelulóze a obchodne dostupným poťahovým hmotám, ktorých príklady sú tu uvedené.

Vhodnou formou ethylcelulózy je látka o viskozite v rozsahu od 5 do 100 mPa.s pri 20°C, (US National Formulary XIII) a obsahu ethoxy skupín 44 až 51 % hmotnostných a najmä látka o viskozite 50 mPa.s pri 20°C (obsah ethoxyskupín 48 až 49 % hmotnostných). Vhodnou formou hydroxypropylcelulózy je látka o viskozite v rozmedzí od 3 do 100 mPa.s pri 20°C (US National Formulary XIII) a najmä o viskozite 6 mPa.s pri 20°C.

Gulôčky obsahujúce na svojom povrchu alebo vo vnútri tetracyklínovú zlúčeninu sa prípadne môžu poťahovať roztokom požadovaného filmotvorného polyméru vo vodnom alebo organickom rozpúšťadle za použitia technológie vo fluidnom lôžku alebo pomocou nanášania navaľovaním apod. Prednostne sa pracuje vo fluidnom lôžku.

Na dosiahnutie najlepších výsledkov za použitia vodných poťahových hmôt sa s výhodou guľôčky okrem štandardného poťahu vybavlia tiež predbežným a dodatočným poťahom ("pre-coat") a ("over-coat") hydroxypropylcelulózy, ktoré predstavujú nárast hmotnosti o 1 %.

Zloženie niekoľkých hmôt, ktoré obsahujú polyméry vhodné pre použitie ako poťahové filmy v určitých prevedeniach tohto vynálezu je uvedené v tabuľkách I, II, III a IV.

T a b u ľ k a I

Poťahové hmoty pre guľôčky, ktoré obsahujú hydrochlorid minocyklinu

zložky	číslo hmoty					
	% hmotnostné					
	1 <sup>x</sup>	2	3 <sup>xx</sup>	4 <sup>xx</sup>	5 <sup>xxx</sup>	6 <sup>x</sup>
ftalát hydroxypropylmethylcelulózy (HPMCP)	75	67,5	60	56,25	52,5	37,5
hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC)	0	7,5	15	18,75	22,5	37,5
minerálny olej	15	15	15	15	15	15
Opaspray K-1-2562 <sup>xxxx</sup>	10	10	10	10	10	10

x Hmoty č. 1, 2 a 6 boli nanášané tak, že hmotnostný prírastok bol 4 %. Boli použité organické rozpúšťadlá, ako methylenchlorid alebo methanol.

xx Hmoty č. 3 a 4 boli nanášané tak, že hmotnostný prírastok bol 2 % a 4 %.

xxx Hmota č. 5 bola nanášaná tak, že hmotnostný prírastok bol 4 % a 8 %.

xxxx Colorcon Inc., oranžová farbiaca zmes.

### T a b u ľ k a II

Hmota pre tvorbu predbežného poťahu a dodatočného poťahu na guľôčkách, ktoré obsahujú hydrochlorid minocyklinu

zložka	% hmotnostné
hydroxypropylmethylcelulóza	71
natrium laurylsulfát	4
minerálny olej	25
voda ( pridaná v deväťnásobnom hmotnostnom množstve, vzťahnuté na súhrnnú hmotnosť hore uvedených pevných látok )	

Tento roztok sa nanáša na guľôčky, ktoré obsahujú hydrochlorid minocyklinu, pokiaľ sa nanášajú vodné poťahy, ako predbežný poťah a potom znovu ako dodatočný poťah v množstve, ktoré zodpovedá hmotnostnému prírastku 1 %.

### T a b u ľ k a III

Poťahovacia hmota pre guľôčky, ktoré obsahujú hydrochlorid minocyklinu

zložka	% hmotnostné
Surelease <sup>(R)</sup>	60
voda	40

Roztok sa nanáša na guľovité častice z hydrochloridu minocyklinu v množstve, ktoré zodpovedá hmotnostnému prírastku 2, 3 a 5 %.

#### T a b u l' k a    I V

Poťahová hmota pre guľôčky, ktoré obsahujú hydrochlorid minocyklinu

zložka	% hmotnostné
Surelease <sup>(R)</sup>	77
Eudragit <sup>(R)</sup> L30D <sup>x</sup>	20
hydroxypropylmethylcelulóza	3
voda ( pridaná v šesťnásobnom hmotnostnom množstve, vzťahnuté na súhrnnú hmotnosť hore uvedených pevných látok )	

x      Výrobok firmy Rohm Pharma, Weiterstadt, NSR

Tento výrobok sa nanáša v množstve, ktoré zodpovedá hmotnostnému prírastku 2 až 10 %.

Vynález je podrobnejšie popísaný v nasledujúcich príkladoch prevedenia, ktoré predstavujú prednostné uskutočnenie vynálezu.

#### P r í k l a d    1

300 g hydrochloridu minocyklinu v práškovej forme sa rovnomerne zmieša s 300 g mikrokryštalickej celulózy <sup>W</sup>Hobartovom mixéri ( model C-100 ) pri nízkej rýchlosti miešania. K práškovej zmesi sa pridá celkom 280 ml vody, čím sa získa granulačná zmes. Voda sa pridáva veľmi pomaly za kontinuálneho miešania, pokiaľ sa nedosiahne žiadúca konzistencia granulačnej hmoty.

Granulačná hmota sa vysokou rýchlosťou vytláča cez

dosku s otvormi o priemere 0,8 mm v systéme NICA ( model S450 ) a extrudát sa vysokou rýchlosťou zferonizuje. Vlhké guľôčky sa sušia počas 45 minút v zariadení Uni-Glatt ( model 82/E ). Sušenie sa uskutočňuje vzduchom o teplote 70°C, dokiaľ sa nedosiahne obsah vlhkosti 4 %. Sušením v systéme s fluidným lôžkom sa dosiahne rýchlejšie vysušenie guľôčok, ktoré v dôsledku toho majú hladký povrch a liečivo je v nich homogénne distribuované.

#### P r í k l a d 2

Opakuje sa postup popísaný v príklade 1, s tým rozdielom, že sa použije 40 dielov hmotnostných hydrochloridu minocyklinu a 60 dielov hmotnostných mikrokryštalickej celulózy. Získajú sa nepotiahnuté guľôčky.

#### P r í k l a d 3

Opakuje sa postup popísaný v príklade 1 s tým rozdielom, že sa 40 dielov hmotnostných mikrokryštalickej celulózy nahradí monohdrátom laktózy. Získajú sa nepotiahnuté guľovité častice.

#### P r í k l a d 4

Opakuje sa postup popísaný v príklade 1, s tým rozdielom, že sa 40 dielov hmotnostných mikrokryštalickej celulózy nahradí zmesou mikrokryštalickej celulózy a sodnej soli karboxymethylcelulózy ( Avicel (R) RC-581 ). Získajú sa nepotiahnuté guľovité častice.

#### P r í k l a d 5

Niekoľko dávok guľovitých častíc, ktoré obsahujú hydrochlorid minocyklinu pripravených spôsobom popísaným v príklade 1 sa potiahne vo fluidnom lôžku za použitia poťahovacích roztokov a technológie výroby predbežného a dodatočného poťahu, ktoré sú popísané hore.

## P r í k l a d 6

Na jadra nonpareil zrnitosti 30 až 35 mesh ( veľkosť oka 0,5 - 0,6 mm ) sa v zariadení Glatt Rotogranulátor nanesie suspenzia hydrochloridu 7-dimethylamino-6-deoxy-6-demethyl-tetracyklinu, mikrokryštalickej celulózy, látky Avicel PH 105 a látky 125 Bloom vo vode. Hmotnostný pomer pevných látok k vode je 0,8125 : 1,000 a zísakaná zmes má nasledujúce hmotnostné zloženie: 43,3 % tetracyklinovej zlúčeniny, 37,4 % jadier nonpareil zrnitosti 30 až 35 mesh, 14,3 % mikrokryštalickej celulózy a 4,8 % želatíny. Veľkosť častíc potiahnutých guľôčok, ktoré obsahujú liečivo je v rozmedzí od 850 do 425  $\mu\text{m}$ . Hore uvedené pelety sa vybavujú ultratenkým filmom, ktorý obsahuje zmes Eudragitu (R) L 30D, oxidu titaničitého, mastenca a polyvinylpyrrolidonu vo vodnom prostredí spôsobom popísaným hore.

Rýchlosť uvoľňovania tetracyklinovej zlúčeniny v oblasti žalúdka je možné presne regulovať zmenami koncentrácie zložky rozpustnej vo vode ( polyvinylpyrrolidonu ) nepriamo úmerne vzhľadom ku koncentrácii zložky nerozpustnej v kyseline ( Eudragit (R) ) v poťahovej zmesi na výrobu filmu.

Výsledky, ktoré sú vyjadrené prostredníctvom regulácie uvoľňovania tetracyklinovej zlúčeniny z niektorých prípravkov vyrobených spôsobom podľa vynálezu boli získané pomocou skúšok prevádzaných tak vo vode ako aj za simulovaných podmienok pH, ktoré sú v žalúdku a v črevách, spôsobmi popísanými v americkom liekopise U.S.P. XXI. Výsledky sú uvedené v grafickej forme na obr. 1 až 6. Výsledky zreteľne ukazujú, že dávkovacie formy, ktoré sú vyrobené spôsobom podľa vynálezu dodávajú terapeuticky účinné množstvá hydrochloridu minocyklinu v črevách, zatiaľ čo v žalúdku uvoľňujú iba malé množstvá zlúčeniny tetracyklinu. Tým je možné sa vyhnúť nežiadúcim vedľajším účinkom, ako sú závrate a nevoľnosť.

Pri prevádzaní spôsobu podľa vynálezu je, ako vyplýva z hore uvedeného podrobného popisu, možno previesť celý rad

zmien a variácií, bez toho, že by to predstavovalo únik z rozsahu ochrany. Tak napríklad namiesto 7-dimethyl-6-deoxy-6-demethyltetracyklinhydrochloridu je možno používať voľne bázy alebo adičné soli s kyselinou sírovou alebo trichloroctovou. Namiesto 7-dimethyl-6-deoxy-6-demethyltetracyklin hydrochloridu, sa môžu použiť hydrochloridy týchto zlúčenín: 7- methylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklinu, 9- methylamino-6-deoxy-6-demethyltetracyklinu, 7-etyl-amino-6-deoxy-6-demethyltetracyklinu a 7-isopropyl-amino-6-deoxy-6-demethyltetracyklinu. Ako filmotvornú látku je možno použiť samotnú ethylcelulózu. Peletami sa môžu plniť jednak tvrdé alebo mäkké želatínové kapsle za použitia konvenčných plniacich strojov. V každej kapsli býva obsiahnutých 50 až 100 mg hydrochloridu minocyklinu. Guľovité častice sa rovnako môžu miesiť s konvenčnými farmaceutickými spojivami a/alebo excipientmi a lisovať na tablety. Všetky tieto zreteľné variácie úplne spadajú do rozsahu vynálezu, ktorý je vymedzený iba nasledujúcou definíciou predmetu vynálezu.

## P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prípravok, ktorý je zložený z granuliek, ktoré obsahujú tetracyklínovú zlúčeninu so zníženou rýchlosťou uvoľňovania tetracyklínovej zlúčeniny v žalúdku a so zvýšenou rýchlosťou jej uvoľňovania v črevách človeka po orálnom podaní, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že granulky obsahujú antibakteriálne účinné množstvo 7- alebo 9-alkylamino-6-deoxy-6-demetyltetracyklínu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku alebo jeho netoxickkej adičnej soli s kyselinou, v zmesi s účinným množstvom aspoň jedného farmaceuticky vhodného excipientu, pričom majú tvar zferonizovaných guľôčok s priemerom 0,1 až 2,5 mm, s výhodou 0,8 až 1,2 mm.

2. Farmaceutický prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že guľovité granulky sú potiahnuté rovnomerným poťahom polyméru, ktorý sa po orálnom podaní pomaly eroduje v žalúdku a rýchlo eroduje v tenkom čreve človeka, pričom tento polymér je zvolený zo súboru, ktorý zahŕňa<sup>a</sup> metylcelulózu, etylcelulózu, hydroxyetylcelulózu, hydroxypropylcelulózu, hydroxypropylmetylcélulózu, ftalát hydroxypropylmetylcélulózy, acetátftalát celulózy, sukcinát hydroxypropylmetylcélulózy a polyméry kyseliny akrylovej alebo metakrylovej a ich estery, ako aj ich vzájomné zmesi, poprípade v kombinácii so zmäkčovadlom, farbivom alebo pigmentom a hrúbka poťahu zodpovedá množstvu 2 až 10, s výhodou 2 až 5 % z celkovej hmotnosti potiahnutých guľovitých granuliiek.

3. Farmaceutický prípravok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že 7- alebo 9-alkylamino-6-deoxy-6-demetyltetracyklínová zlúčenina s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku sa z guľovitých granuliiek uvoľní v čase v rozmedzí od 20 do 90 minút po suspendovaní v deionizovanej vode pri teplote okolia a pri koncentrácii liečiva 100 mg na 900 ml vody.

4. Farmaceutický prípravok podľa niektorého z nárokov 1 až 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že 7- alebo 9-(nižší)alkylamino-6-deoxy-6-demetyltetracyklín s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku je zvolený zo súboru zahrnujúceho

- a) 7-dimetylamino-6-deoxy-6-demetyltetracyklín,
- b) 7-metylamino-6-deoxy-6-demetyltetracyklín,
- c) 9-metylamino-6-deoxy-6-demetyltetracyklín,
- d) 7-etylamino-6-deoxy-6-demetyltetracyklín,
- e) 7-izopropylamino-6-deoxy-6-demetyltetracyklín,
- f) netoxickú adičnú soľ s kyselinou ktorejkoľvek zo zlúčenín a) až e) a
- g) zmes ktorýchkoľvek zo zlúčenín a) až f).

5. Farmaceutický prípravok podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že 7- alebo 9-alkylamino-6-deoxy-6-demetyltetracyklínová zlúčenina s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku je zvolená zo súboru zahrnujúceho 7-dimetylamino-6-deoxy-6-demetyltetracyklín a jeho adičnú soľ s kyselinou.

6. Farmaceutický prípravok podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ako 7- alebo 9-alkylamino-6-deoxy-6-demetyltetracyklínovú zlúčeninu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku obsahuje hydrochlorid 7-dimetylamino-6-deoxy-6-demetyltetracyklínu.

7. Farmaceutický prípravok podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ako farmaceutický excipient obsahuje mikrokryštalickú celulózu, polyvinylpyrolidón, hydroxypropylmetylcelulózu, mikrokryštalickú celulózu v kombinácii s laktózou, mikrokryštalickú celulózu v kombinácii so sodnou soľou karboxymetylcelulózy alebo zmes ktorýchkoľvek z uvedených farmaceutických excipientov.

8. Farmaceutický prípravok podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ako farmaceutický excipient obsahuje mikrokryštalickú celulózu.

9. Farmaceutický prípravok podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že na 100 dielov hmotnostných zmesi 7- alebo 9-alkylamino-6-deoxy-6-demetyltetracyklínovej zlúčeniny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku a excipientu obsahuje 10 až 70 dielov hmotnostných 7- alebo 9-alkylamino-6-deoxy-6-demetyltetracyklínovej zlúčeniny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku a 90 až 30 dielov hmotnostných excipientu.

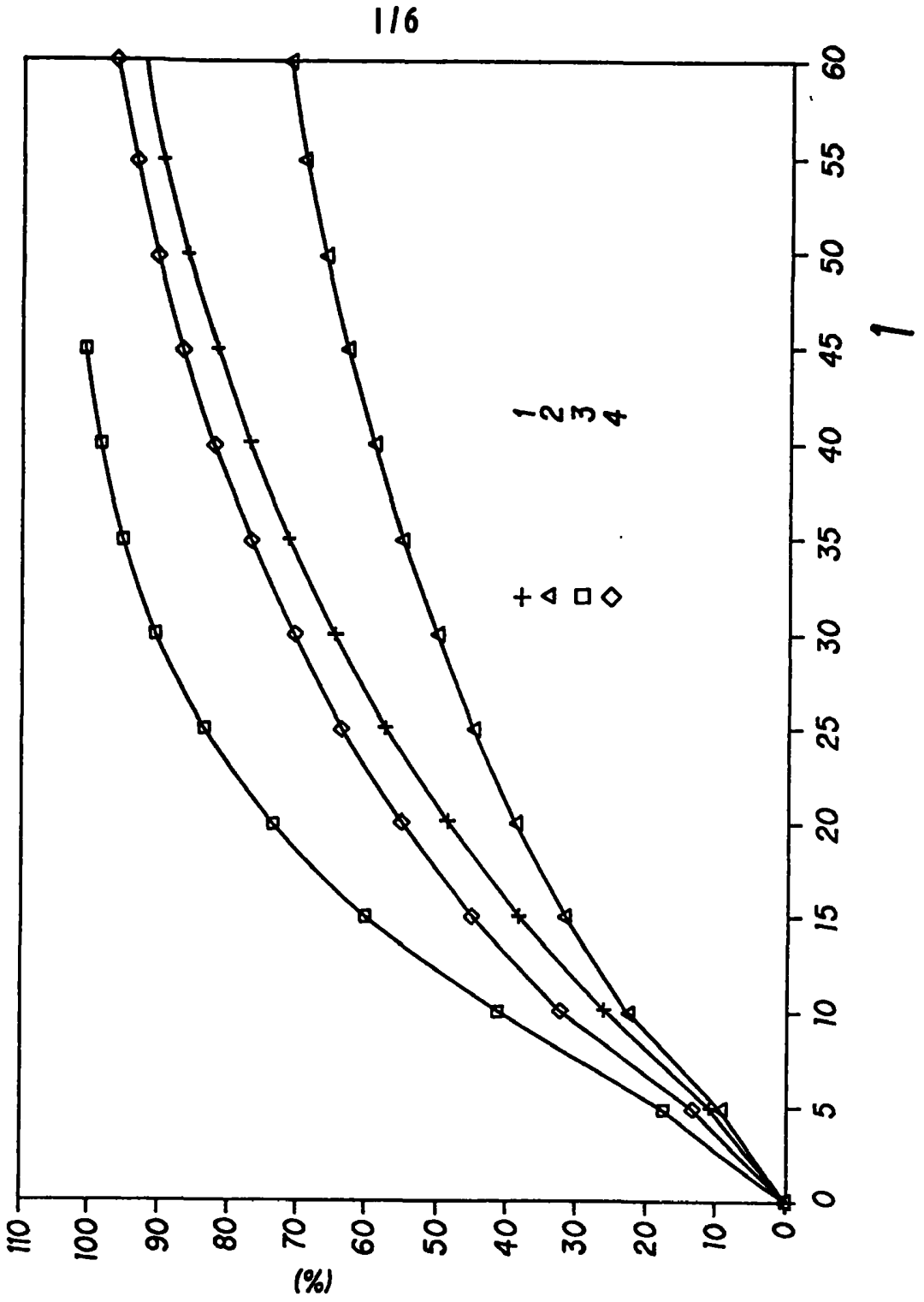
10. Farmaceutický prípravok podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že tiež obsahuje vrchnú vrstvu rovnakého alebo odlišného polyméru na intermediárnej polymérnej vrstve, pričom polymér vrchnej vrstvy tvorí 2 až 10 % z celkovej hmotnosti potiahnutých guľovitých granuliiek.

11. Farmaceutický prípravok podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že intermediárna vrstva a vrchná vrstva zahrnuje hydroxypropylmetylcelulózu.

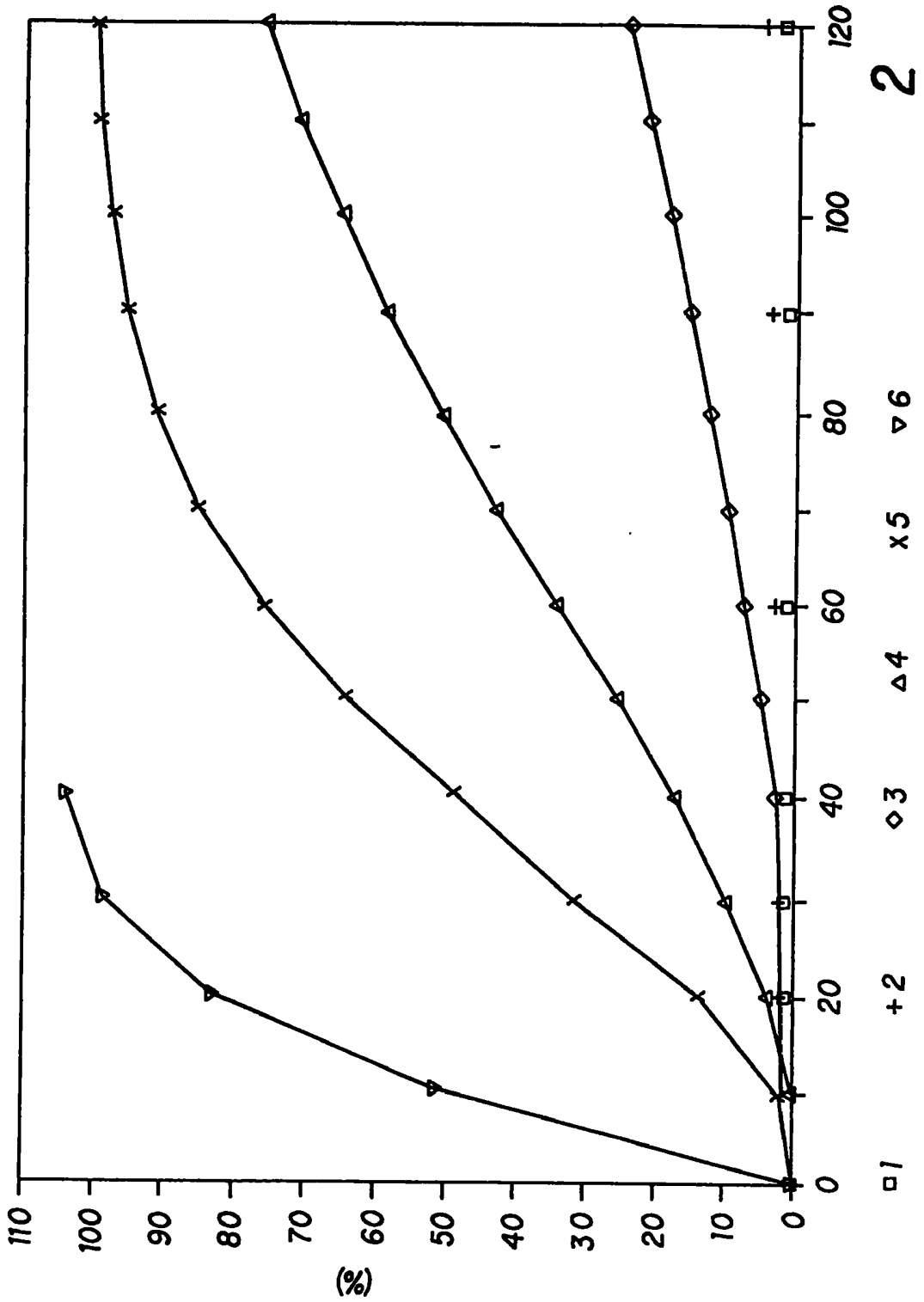
12. Farmaceutický prípravok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že granulky sú usporiadané v želatínovej kapsulke.

13. Farmaceutický prípravok podľa nároku 12, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že kapsulka obsahuje 25 až 200 mg 7- alebo 9-alkylamino-6-deoxy-6-demetyltetracyklínovej zlúčeniny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom zvyšku.

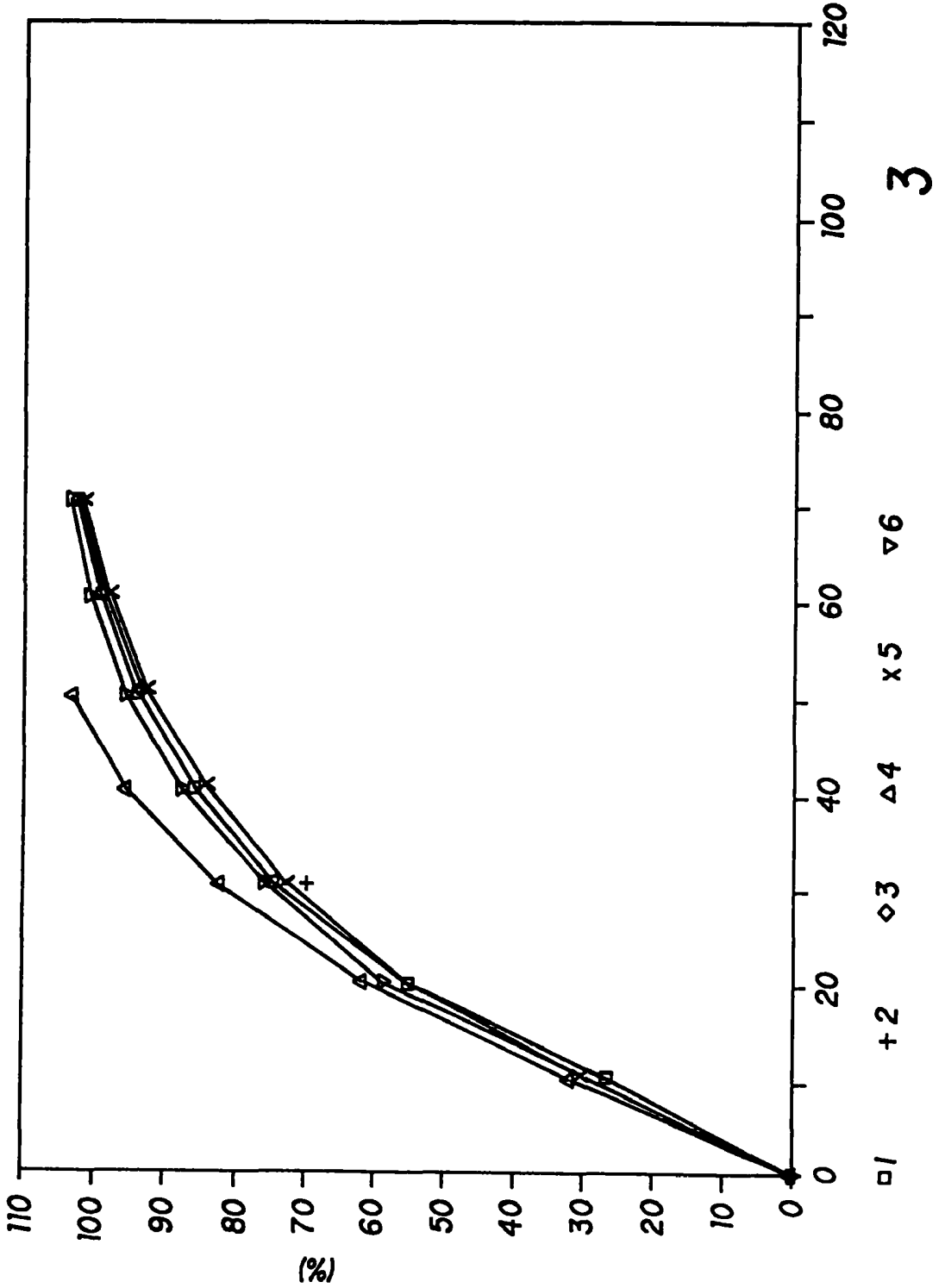
14. Farmaceutický prípravok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 11, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že granulky sú spracované do podoby tabliet.



216



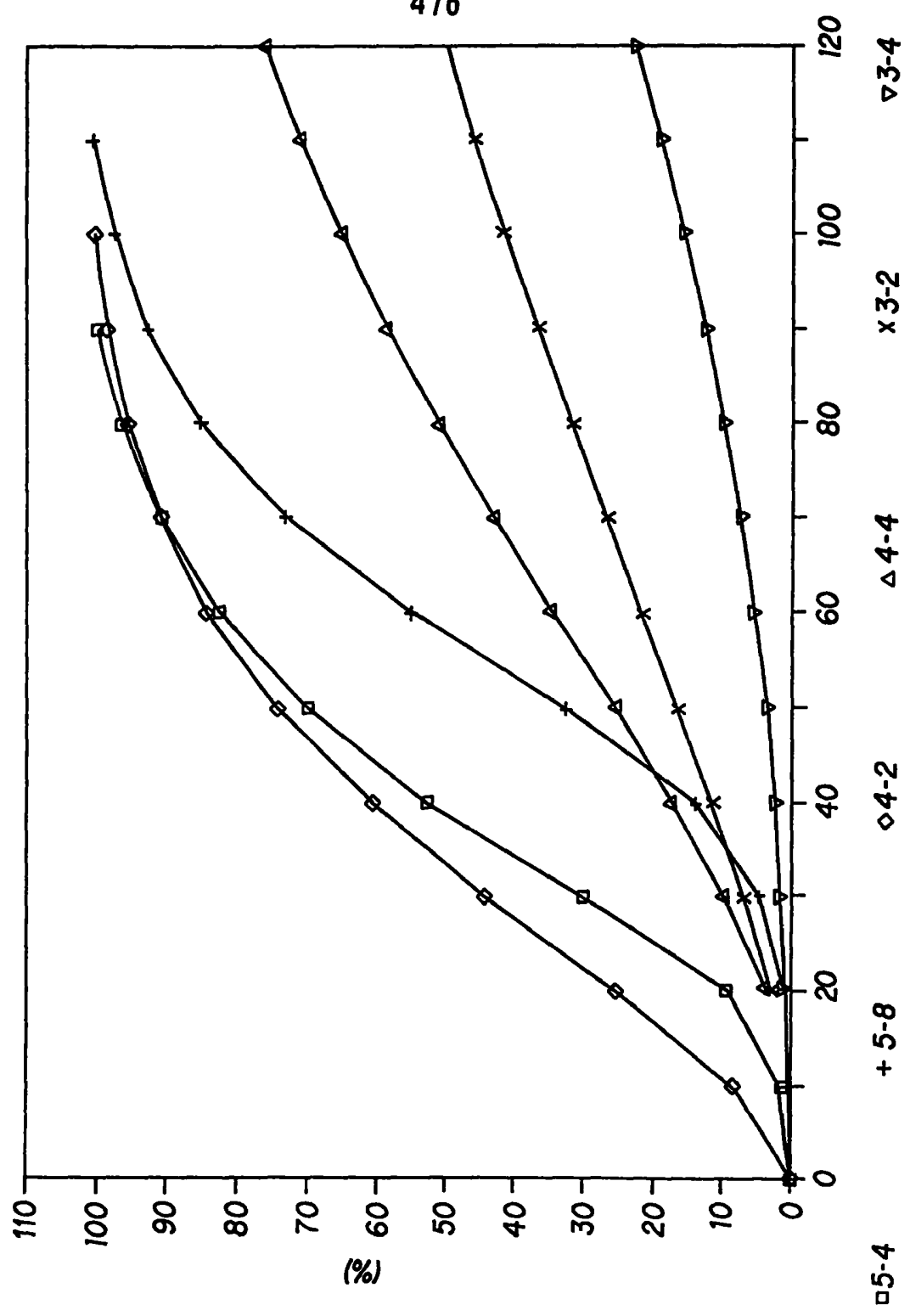
3/6



3

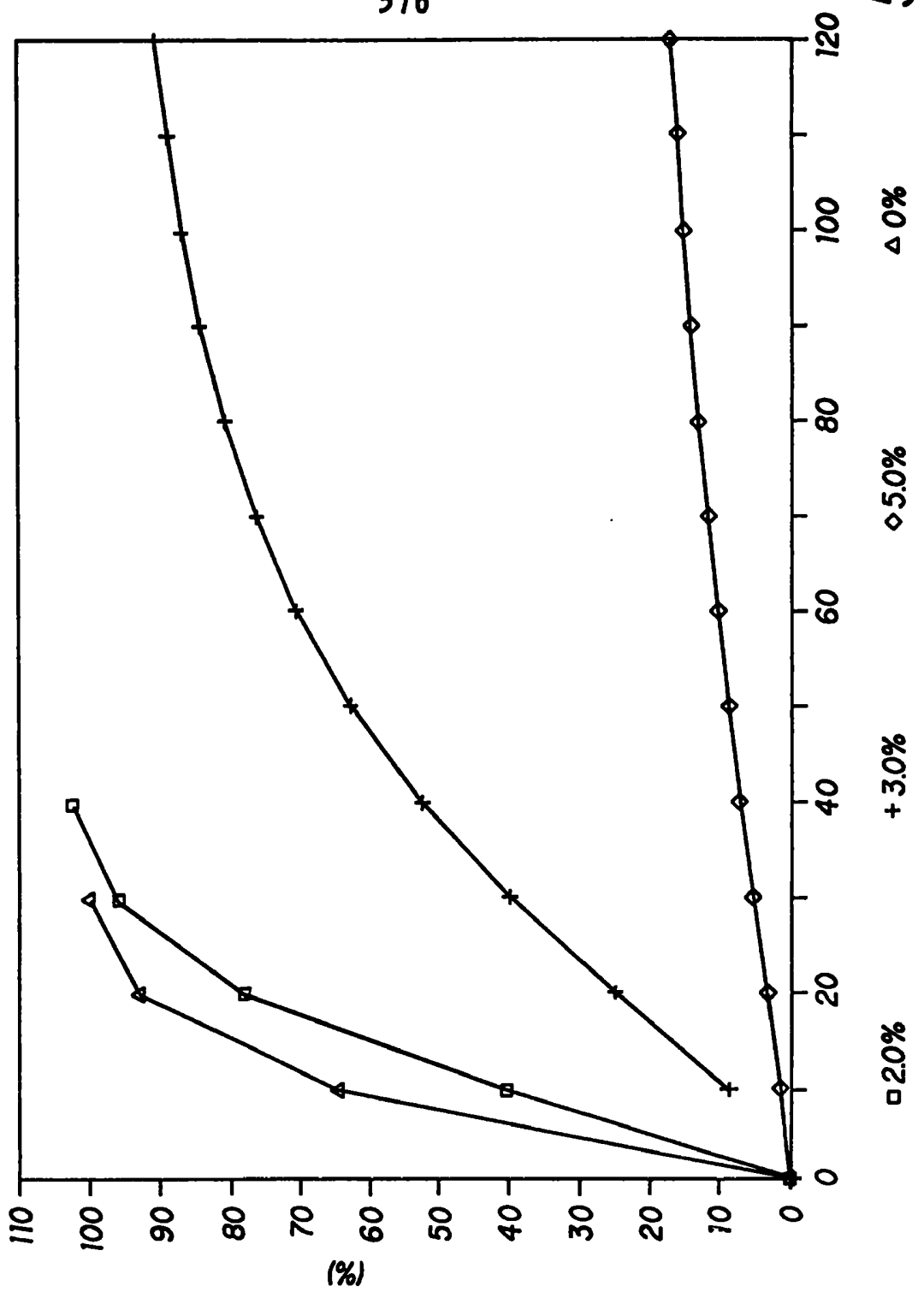
4

4/6



516

5



6/6

6

