

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

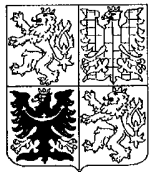
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**2001 - 979**

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10.09.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **17.09.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/9811611**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.08.2001**

(Věstník č. 8/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/FR99/02155**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/16749**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**A 61 K 9/16**

**A 61 K 9/48**

**A 61 K 31/216**

**A 61 P 3/06**

(71) Přihlašovatel:

CLL PHARMA, Nice, FR;

(72) Původce:

Laruelle Claude, Villeneuve-Loubet, FR;

Gimet René, Valbonne, FR;

Toselli Dominique, Nice, FR;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob výroby galenické formy**

(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu přípravy nové galenické formy, poskytující fenofibrát se zvýšenou biologickou dostupností při orální absorpci, a sestávající z kroků. (a) mikromletí feneofibrátu, (b) granulace fenofibrátu v přítomnosti kapalného prostředí, zahrnujícího povrchově aktivní látku, vodu a s vodou mísitelný alkohol, a (c) vysušení výsledného granulátu. Řešení se rovněž týká galenických forem, získaných tímto způsobem. Uvedené formy jsou použity pro výrobu léčiva pro orální podání, zahrnujícího fenofibrát jako aktivní látku, zvláště pro léčení hypercholesterolemie a hypertriglyceridemie.

CZ 2001 - 979 A3

## Způsob výroby galenické formy

### Oblast techniky

Předložený vynález se vztahuje ke způsobu, který umožňuje výrobu galenických forem, zahrnujících jako aktivní látku fenofibrát, a umožňuje dále udělit této aktivní látce po orální absorpci význačně zvýšenou biologickou dostupnost ("suprabiodostupnost") ve srovnání s běžně dostupnými farmaceutickými směsemi na základě fenofibrátu; vztahuje se dále ke galenickým formám, připraveným uvedeným způsobem a k využití tohoto způsobu a uvedených galenických forem, zvláště pro přípravu léčiv, určených pro orální podání.

### Dosavadní stav techniky

Fenofibrát (INN) neboli 2-(4-(4-chlorobenzoyl)fenoxy)-2-methylpropionát je jedním z hypolipidemických činidel, ve světě nejvíce využívaných v léčení izolované nebo přidružené endogení hypercholesterolemie a hypertriglyceridemie u dospělých. Jeho účinnost u těchto léčebných indikací byla široce prokázána. Při dlouhodobém podávání léčebně účinných dávek umožňuje fenofibrát snížit cholesterolemii o 20 až 25 % a triglyceridemii o 40 až 50 % a to od prvního měsíce podávání.

Fenofibrát byl poprvé uveden na trh ve Francii v r. 1975 v podobě želatinových tobolek, obsahujících 100 mg dávky aktivní látky (LIPANTHYL® 100) s dávkováním 3 nebo 4 želatinových tobolek denně mezi jednotlivými jídly, což odpovídá dennímu podání 300 až 400 mg aktivní látky. Tento

chráněný léčebný prostředek je ve Francii na trhu dosud, ale pod názvem SECALIP® 100.

V r. 1986 bylo na trh uvedeno další dávkování, vyhovující pacientům, kteří potřebovali jen 300 mg fenofibrátu denně, v podobě želatinových tobolek, obsahujících 300 mg aktivní látky (LIPANTHYL® 300), přičemž dávkování představovalo jen jednu želatinovou tobolku denně. Toto dávkování je umožněno dlouhou dobou působení fenofibrátu, jehož vylučovací poločas je kolem 20 hodin. Tento chráněný prostředek je ve Francii rovněž dosud dostupný, ale pod názvem SECALIP® 300.

Od uveřejnění práce Desagera se spol. (J. Clin. pharmacol., 1978, 26, 570-574) a Weila se spol. (Drug Metabolism, 1980, 18, 115-120) je známo, že v případě, že je fenofibrát podán v pevném stavu (granule nebo prášek), je jeho intestinální absorpce velmi neúplná, neboť jeho základní aktivní metabolit v oběhu, kyselina fenofibrová, je přítomna v množství rovnajícím se pouze 20 % dávky podaného fenofibrátu, pokud byl podán do prázdného žaludku a 60 %, pokud byl podán s pokrmem. Tyto údaje později potvrdil Strolin Benedetti a spolupracovníci (Acta Pharmacol. Toxicol., 1986, 59, doplněk 5, 167), který prokázal, že po podání želatinové tobolky s 300 mg fenofibrátu během jídla se účinně absorbuje jen 60 % podaného fenofibrátu a vstoupí do krevního oběhu jako fenofibrová kyselina.

Bylo dále zjištěno, že dlouhodobé podávání fenofibrátu není zcela bez nežádoucích účinků; byly uvedeny případy, znemožňující dlouhodobé podávání, jako svalové příhody

(difuzní myalgie, bolestivost, rhabdomyolyza a pod.),  
zažívací potíže, zvýšení transamináz a žlučových lithiáz.

Z těchto důvodů byla provedena řada studií, zaměřených k  
vyvinutí galenických forem se zvýšenou biologickou  
dostupností fenofibrátu při orální absorpci, aby se snížila  
dávka fenofibrátu, nezbytná k léčebnému působení a snížilo se  
tak riziko nežádoucích účinků.

Francouzská přihláška vynálezu č. 80 24568, podaná v r.  
1980 společně Claudem Laruellem a Deshorem, představuje v  
tomto směru první technologický pokrok. Tento vynález  
popisuje galenický přípravek v podobě granulí, které zahrnují  
neutrální jádro, pokryté mezivrstvou s fenofibrátem a  
ochrannou vnější vrstvou z polymeru slučitelného s orálním  
podáním. Tyto granule plněné v 250 mg dávkách do  
želatinových tobolek umožňují dosáhnout při jedné denní dávce  
therapeuticky účinné hladiny fenofibrové kyseliny v plazmě.

Evropská přihláška vynálezu č. 0 256 933, podaná v r.  
1987 jménem firmy Ethypharm, popisuje galenický přípravek,  
podporující zvláště intestinální absorpci fenofibrátu, který  
je rovněž v podobě granulí, sestávajících z neutrálního  
jádra, mezivrstvy na základě fenofibrátu a ochrany vnější  
vrstvy. Tyto granule se však vyznačují tím, že fenofibrát je  
v nich obsažen v podobě krystalických částic o rozměru  
rovnajícím se 50  $\mu\text{m}$  nebo menším a s výhodou o rozměru řádově  
10  $\mu\text{m}$ .

Francouzská přihláška vynálezu, podaná v r. 1988 jménem  
firmy Fournier Innovation et Synergie, ve svém obsahu  
popisuje léčebnou směs v podobě želatinových tobolek s 200 mg

dávkami fenofibrátu, zahrnující fenofibrát a pevnou povrchově aktivní látku, které byly podrobeny společnému mikromletí, mikronizaci. Tato léčebná směs, uvedená na trh ve Francii pod názvem LIPANTHYL® 200 Micronisé, představuje bezpochyby zlepšení, neboť výzkumy prokázaly kinetickou bioekvivalenci želatinové tobolky s touto směsí a želatinové tobolky LIPANTHYL® 300 (Guichard a Levy-Prades Sauron, J. Int. Med., 1991, 48-50), a želatinové tobolky LIPANTHYL® 200 Micronisé a tři želatinových tobolek LIPANTHYL® 100 (Laboratoires Fournier, LIPANTHYL, Documentation scientifique et technique destinée aux Pharmaciens des Hopitaux et des Établissements de soins (Scientific and technical documentation intended for pharmacists in hospitals and healthcare establishments) 1992).

Nadto prokázali Brodie a spolupracovníci (Arzneimittel Forschung, 1976, 26, 896-901), že podávání fenofibrátu (jako lipofilní molekuly) ve slunečnicovém oleji umožňuje takřka úplnou intestinální absorpci na rozdíl od jeho podávání v pevném stavu. Bylo však zjištěno, že použití slunečnicového oleje jako rozpouštědla pro fenofibrát nelze využít pro výrobu léčiv, neboť vyžaduje poměrně velký objem oleje, řádově 5 ml, což není slučitelné s výrobou tobolek o vhodném objemu, přijatelném pro pacienty.

V mezinárodní přihlášce vynálezu WO 96/21439, podané v r. 1996 jménem firmy Galephar P.R., byla rovněž navržena výroba léčiva v podobě želatinových tobolek, plněných směsí z fenofibrátu, rozpuštěného v polyglykosylovaných glyceridech, jako jsou např. směsi esterů glycerolu a mastných kyselin nebo esterů polyethylenglykolů a mastných kyselin. Podle této přihlášky by byly 3 želatinové tobolky tohoto léčiva s

dávkami 67 mg fenofibrátu bioekvivalentní 3 želatinovým tobolkám LIPANTHYLU® 100, zatím co želatinová tobolka téhož léčiva s dávkou 200 mg by byla bioekvivalentní jedné želatinové tobolce LIPANTHYLU® 200 Micronisé.

Současně bylo ve francouzské přihlášce vynálezu č. 95 09142, podané v r. 1995 jménem firmy CL Pharma, navrženo zlepšit rozpuštění fenofibrátu a tím jeho biologickou dostupnost podáním v měkkých tobolkách, ve kterých je obsažen v roztoku neiontové a amfifilní povrchově aktivní látky, jmenovitě v diethylenglykolmonoethyletheru. Tento galenický přípravek umožňuje dosáhnout při denním podání 100 mg fenofibrátu koncentrace v plazmě, kterou lze považovat za terapeuticky účinnou. Náklady na výrobu takových tobolek však omezují výhody, spojené s jejich používáním.

#### Podstata vynálezu

Autoři vynálezu v průběhu výzkumů zlepšení biologické dostupnosti fenofibrátu překvapivě zjistili, že lze získat galenické formy, které ač v pevném stavu, umožňují udělit fenofibrátu při orálním podávání významně vyšší biologickou dostupnost, než tu, kterou lze získat s běžně dostupnými farmaceutickými přípravky, založenými na fenofibrátu. Je tak možné získat stejnou terapeutickou účinnost při značně nižších dávkách této aktivní látky, a to tak, že se mikronizovaný fenofibrát podrobí granulaci v přítomnosti tekutého prostředí, zahrnujícího jak vodu, tak s vodou mísitelný alkohol a povrchově aktivní látku, a takto připravený granulát se vysuší.

Předmětem předloženého vynálezu je tedy způsob výroby galenické formy, zahrnující jako aktivní látku fenofibrát, a vyznačující se tím, že spočívá v :

- (a) mikromletí fenofibrátu,
- (b) granulaci mikromletého fenofibrátu v kapalném prostředí, zahrnujícím povrchově aktivní látku, vodu a alkohol, mísitelný s vodou a
- (c) vysušení takto získaného granulátu.

Prvním výhodným rysem tohoto způsobu je, že dále zahrnuje, a to před a/nebo po granulačním stupni, přidání jedné nebo více pomocných látek, vybraných z vazebných činidel, ředidel, rozmělnovacích (desintegračních) činidel, mazadel (lubrikačních činidel), kluzných činidel, barviv a chuťových přísad, běžně užívaných pro přípravu pevných galenických forem.

Mikromletý fenofibrát může být před granulací např. s výhodou smísen s jedním nebo více z vazebných činidel, jako je škrob, předželatinovaný škrob, cukr (laktosa, glukosa, dextrosa aj.), polyvinylpyrrolidon, methylcelulosa, karboxymethylcelulosa nebo mikrokryсталická celulósa, a/nebo s jedním nebo více ředidly, jako je laktosa, kaolin, manit, škrob, chlorid sodný nebo fosforečnan vápenatý a/nebo s jedním nebo více z rozmělnovacích činidel, jako je škrob, karboxymethylškrob sodný, křída, karboxymethylcelulósa nebo kyselina alginová. Výhodné může být rovněž přidat po granulaci k vysušenému granulátu jedno nebo více z mazadel, jako je stearan hořečnatý, stearan vápenatý nebo talek, škroby, celulosu a její deriváty a/nebo jednu nebo více kluzných činidel, jako je koloidní křemelina, stearan hořečnatý, karboxymethylškrob sodný, fosforečnan vápenatý,

granulovaný manit nebo mikrokryсталické celulosy a/nebo jedno či více barviv a/nebo jednu nebo více chuťových přísad, v závislosti na povaze, kterou bude mít galenický přípravek a na jeho určení (uložení do želatinových tobolek, lisování pro výrobu tablet a pod.)

Dalším výhodným rysem tohoto způsobu podle přihlášky vynálezu je třídění granulátu po vysušení a před případným přidáním jedné nebo více pomocných látek, které se s výhodou provádí za takových podmínek, které umožňují odstranit všechny částice o rozměru rovnajícím se 150  $\mu\text{m}$  nebo větším.

Podle dalšího výhodného rysu tohoto způsobu se provádí mikromletí fenofibrátu tak, aby se získal prášek, jehož částice mají stejnoměrnou velikost takřka rovnou 10  $\mu\text{m}$  a s výhodou mezi 5 a 10  $\mu\text{m}$ .

Předností způsobu přípravy podle předloženého vynálezu je skutečnost, že částice po mikromletí fenofibrátu mají specifickou hodnotu plochy povrchu mezi 0,7 a 1,6  $\text{m}^2/\text{g}$  a s výhodou v oblasti 1  $\text{m}^2/\text{g}$ .

Autoři vynálezu pozorovali, aniž však byli schopni vysvětlit příčiny, že mikromletí fenofibrátů, pocházejících z různých způsobů výroby, prováděná za stejných podmínek, poskytovala částice, lišící se specifickým povrchem, a to při jinak shodných fyzikálních veličinách, jako je hustota, porozita (měřená na pórech o průměru mezi 1 a 100 nm), teplota tání, nepřítomnost polymorfních druhů, krystalická soustava. Tento rozdíl ve vnitřním specifickém povrchu je ve vztahu k specifické energii přechodu, která se různí, i když v menší míře (rozdíl je 10 až 20 % mezi energiemi přechodu,



vyjádřenými v J/g). Autoři vynálezu dále zjistili, že zatímco smáčivost fenofibrátových částic nebo směsi fenofibrátových částic s pomocnými látkami kapalným prostředím během granulace (na které do značné míry závisí úspěch postupu a tím i kvalita obdrženého granulátu) se zlepšuje v přítomnosti alkoholu v tomto kapalném prostředí, je tento zjev daleko výraznější, jestliže mají fenofibrátové částice specifický povrch mezi 0,7 a 1,6 m<sup>2</sup>/g a s výhodou blízko k 1 m<sup>2</sup>/g.

Podle přihlášky vynálezu je povrchově aktivní látka v kapalném prostředí pro granulaci v molární koncentraci mezi 0,1 a 1; poměr mezi objemem vody a alkoholu v témže kapalném prostředí je mezi 0,25 a 4, s výhodou mezi 0,5 a 2. Tento poměr objemu vody a alkoholu se s výhodou volí podle specifického povrchu částic, pocházejících z mikromletí fenofibrátu. Bylo zjištěno, že k získání granulátu téže kvality je obecně třeba použít poměr objemů vody a alkoholu tím vyšší, čím vyšší je specifický povrch fenofibrátových částic. Naopak je třeba tento poměr snížit, je-li specifický povrch uvedených částic menší.

Podle dalšího výhodného rysu tohoto způsobu podle předloženého vynálezu se množství kapalného prostředí pro granulaci pohybuje mezi 5 a 70 %, s výhodou mezi 15 a 50 % hmotnostními, vztaženo na hmotnost fenofibrátových částic nebo směsi fenofibrátových částic s pomocnými látkami, které budou podrobeny granulaci.

Povrchově aktivní látkou je s výhodou laurylsulfát, a alkoholem, mísitelným s vodou, je ethanol. Pro provedení způsobu výroby podle předloženého vynálezu je však možné použít i jiných povrchově aktivních látek, jako jsou

dioktylsulfosukcinát sodný, dodecylbenzensulfonát sodný, halogenidy kvartérních látek na amoniovém základě, polysorbáty a ethery alifatických alkoholů a polyethylenglykol, a jiných s vodou mísitelných alkoholů, jako je isopropanol.

Podle zvláště upřednostněných rysů tohoto způsobu výroby podle předloženého vynálezu sestává tento způsob z těchto kroků :

- (a) mikromletí fenofibrátu,
- (b) smísení mikromletého fenofibrátu s jedním nebo více vazebných činidel a/nebo ředidel a/nebo rozmělnovacích činidel,
- (c) přípravy kapalného prostředí pro provedení granulace rozpuštěním laurylsulfátu sodného v roztoku vodného alkoholu,
- (d) granulace směsi, získané v kroku (b) v přítomnosti uvedeného kapalného prostředí,
- (e) vysušení obdržného granulátu,
- (f) třídění tohoto granulátu podle velikosti, a
- (g) smísení uvedeného granulátu s jedním nebo více z mazadel a/nebo kluzných činidel a/nebo barviv a/nebo chuťových přísad.

Způsob přípravy galenických forem podle předloženého vynálezu má mnoho předností. Kromě toho, že umožňuje výrobu galenických forem se suprabiodostupností fenofibrátu a umožňujících tak snížení dávek fenofibrátu, které jsou v současné době doporučovány k dosažení terapeutické účinnosti, jak bude prokázáno dále, má tu výhodu, že předpokládá přímý vstup povrchově aktivní látky do kapalného prostředí pro granulaci fenofibrátu, že zahrnuje o jeden

24.05.01

krok méně než způsoby výroby běžně dostupných fenofibrátových léčiv a že tak zajišťuje lepší reprodukovatelnost výrobních šarží a podstatné úspory výrobních nákladů. Nevyžaduje dále zvláštní zařízení a může se tak provádět na přístrojích, kterými jsou laboratoře galenické farmakologie běžně vybaveny pro výrobu léčiv v pevné podobě a zvláště pro granulaci aktivních látek v kapalném prostředí

Předmětem předloženého vynálezu je rovněž galenická forma, zahrnující jako aktivní látku fenofibrát, a vyznačující se tím, že ji lze získat výše uvedeným způsobem.

Předmětem předloženého vynálezu je také léčivo, určené pro orální podání, vyznačující se tím, že zahrnuje účinné množství galenické formy, získané výše uvedeným způsobem.

Podle upřednostněného ztělesnění tohoto léčiva je toto léčivo v podobě želatinových tobolek, vyrobených s výhodou ze želatiny. Za těchto podmínek jej lze připravit postupem, sestávajícím z naplnění želatinové tobolky vhodně zvolené velikosti předem stanoveným množstvím galenické formy podle předloženého vynálezu.

Jinou možností je však vyrobit takové léčivo jako nepotažené, nebo tenkým filmem potažené tablety, a to lisováním galenické formy podle předloženého vynálezu a tam, kde je to vhodné, potáhnout vylisované výrobky tenkým filmem.

Podle dalšího ztělesnění tohoto léčiva zahrnuje léčivo dávku fenofibrátu mezi 100 a 200 mg v terapeutické jednotce, určené k podání jedné terapeutické jednotky denně.

Předmětem předloženého vynálezu je rovněž použití kapalného prostředí, zahrnujícího povrchově aktivní látku, vodu a alkohol mísitelný s vodou, pro provedení granulace fenofibrátu nebo směsi, zahrnující fenofibrát a jednu nebo více pomocných látek.

Předmětem předloženého vynálezu je dále použití fenofibrátových částic se specifickou plochou povrchu mezi 0,7 a 1,6 m<sup>2</sup>/g a s výhodou v oblasti 1 m<sup>2</sup>/g pro přípravu léčiva, určeného k orálnímu podání.

#### Příklady provedení vynálezu

Dodatkem k předchozím rysům zahrnuje přihláška vynálezu další rysy, které budou zřejmé z následujícího popisu. Ten se vztahuje k příkladům výroby léčiv na základě předloženého vynálezu a k ukázce jejich farmakokinetiky, a dále k připojenému obr. 1, který ukazuje střední koncentrace fenofibrové kyseliny v plazmě, vyjádřené v µg na 1 ml plazmy. Tyto hodnoty byly získány u zdravých osob po podání léčiva podle přihlášky vynálezu (20 minut po podání standardní snídaně) v podobě želatinové tobolky s 200 mg dávkou fenofibrátu (♦) a po podání 3 želatinových tobolek léčiva SECALIP® 100 (▲), za stejných podmínek.

Je však třeba uvést, že tyto příklady mají pouze ozřejmit předmět přihlášky vynálezu a nijak nepředstavují její omezení.

#### **Příklad 1**

Výroba léčiva v podobě želatinových tobolek,  
obsahujících 150 mg fenofibrátu

Připraví se želatinové tobolky, z nichž každá má  
následující kvalitativní a kvantitativní složení :

|                                                                |         |
|----------------------------------------------------------------|---------|
| fenofibrát                                                     | 150 mg  |
| (specifický povrch po mikronizaci 0,80-0,85 m <sup>2</sup> /g) |         |
| laktosa (monohydrát)                                           | 25,9 mg |
| mikrokrystalická celulóza                                      | 13,5 mg |
| povidon                                                        | 5,2 mg  |
| karboxymethylškrob sodný                                       | 16,8 mg |
| laurylsulfát sodný                                             | 4,5 mg  |
| stearan hořečnatý                                              | 2,2 mg  |

Příprava se provádí následujícím způsobem :

- fenofibrát se mikronizuje v přístroji se vzduchovou tryskou tak, aby se získal prášek s částicemi o stejnoměrné velikosti řádově 5 až 10 µm, jehož specifická plocha povrchu, měřená běžnou technikou plynové adsorpce BET (Adsorption Surface Area and Porosity, 1982, S. J. Gregg and K. S. W. Sing, Academic Press), leží mezi 0,80 a 0,85 m<sup>2</sup>/g;

- tento prášek se smísí s monohydrátem laktosy, povidonem, mikrokrystalickou celulosou a 2/3 hmotnosti karboxymethylškrobu sodného;

- granulace výsledné směsi se provádí v přítomnosti 23 % (hmotnostních, vztaženo na hmotnost směsi) vodně alkoholického roztoku (destilovaná voda/ethanol, 40/60 objemových dílů), obsahujícího 0,23 mol.l<sup>-1</sup> laurylsulfátu sodného;

24.05.01

- takto získané granule se vysouší po dobu 10 hodin při 55°C a pak se třídí tak, aby se zadržely jen ty, jejichž rozměr se rovná 150  $\mu\text{m}$  nebo je menší;

- ke granulím se přidá stearan sodný a zbytek karboxymethylškrobu sodného a vše se mísí do obdržení stejnoměrného prášku;

- želatinové tobolky o velikost č. 1 se plní tak, aby každá obsahovala 218,2 mg tohoto prášku.

## Příklad 2

Výroba léčiva ve formě želatinových tobolek, obsahujících 200 mg fenofibrátu

Připraveny byly želatinové tobolky, mající každá následující kvalitativní a kvantitativní složení:

|                                                                     |        |
|---------------------------------------------------------------------|--------|
| fenofibrát                                                          | 200 mg |
| (specifický povrch po mikronizaci 1,38-1,50 $\text{m}^2/\text{g}$ ) |        |
| monohydrát laktosy                                                  | 50 mg  |
| povidon                                                             | 7 mg   |
| předželatinovaný škrob                                              | 30 mg  |
| laurylsulfát sodný                                                  | 6 mg   |
| stearan hořečnatý                                                   | 4,5 mg |
| bezvodá koloidní křemelina                                          | 1,5 mg |

Příprava byla provedena následujícím postupem :

- Fenofibrát se mikronizuje v přístroji se vzduchovou tryskou tak, aby se získal prášek, jehož částice mají stejnoměrnou velikost řádově 5 až 10  $\mu\text{m}$  a specifickou plochu povrchu, měřenou plynovou adsorpcí BET, mezi 1,38 a 1,50  $\text{m}^2/\text{g}$ ;

24.05.01

- tento prášek se smísí s monohydrátem laktosy, povidonem a předželatinovaným škrobem;

- granulace výsledné směsi se provede v přítomnosti 17 % (hmotnostních, vztaženo na hmotnost této směsi) vodně alkoholického roztoku (destilovaná voda/ethanol, 60/40 objemových dílů), obsahujícího 0,38 mol/l laurylsulfátu sodného;

- takto získané granule se vysuší a třídí, jak je popsáno v příkladu 1;

- ke granulím se přidá stearan hořečnatý a bezvodá koloidní křemelina a vše se mísí, až vznikne stejnoměrný prášek;

- želatinové tobolky se plní tak, aby každá obsahovala 299 mg tohoto prášku.

### Příklad 3

Farmakokinetická studie léčiva podle předloženého vynálezu

Schopnost galenické formy, získané na základě předloženého vynálezu, udělit fenofibrátu "supra-biodostupnost", byla potvrzena studií, zaměřenou na srovnání farmakokinetického profilu léčiva podle předloženého vynálezu (t.zn. zahrnujícího tuto galenickou formu) se srovnávacím léčivem, založeným na fenofibrátu, v tomto případě s léčivem SECALIP® 100, které, jak bylo uvedeno výše, nahradilo na francouzském trhu od roku 1991 přípravek LIPANTHYL® 100.

K tomuto účelu dostávalo v křížovém pokusu 18 zdravých dobrovolníků ve věku mezi 21 a 31 let orálně jednu tobolku s 200 mg fenofibrátu, připraveného podle Příkladu 2 (dále jako

postup A) a 3 želatinové tobolky léčiva SECALIP® 100 v jedné dávce (dále postup B).

Pořadí postupů bylo náhodné a mezi dvěma postupy byla zařazena přestávka 14 dnů, aby zajistila úplné vyloučení fenofibrové kyseliny, pocházející z prvního postupu.

Ve všech případech byly postupy zahájeny 20 minut po požití standardní snídani. Vzorky krve ke stanovení hladiny fenofibrové kyseliny v plasmě byly odebrány před zahájením postupu a pak 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 72, 96 a 120 hodin po podání. Po okamžitém odstředění byla plasma oddělena a uchována při  $-20^{\circ}\text{C}$  do stanovení kyseliny fenofibrové, které bylo provedeno vysokorozlišovací kapalnou chromatografií (HPLC).

U všech zúčastněných byly stanoveny pro každý postup tyto farmakokinetické údaje :

- nejvyšší koncentrace fenofibrové kyseliny v plasmě v koncentračním vrcholu ( $C_{\max}$ );
- čas nástupu tohoto koncentračního vrcholu ( $T_{\max}$ );
- plocha pod křivkou pro koncentraci fenofibrové kyseliny jako funkce času ( $\text{AUC}_{0-t}$ ); a
- plocha pod křivkou pro koncentraci fenofibrové kyseliny jako funkce času, extrapolovaná k nekonečnu ( $\text{AUC}_{0-\infty}$ ).

Tabulka 1 uvádí střední hodnoty plus minus standardní odchylku pro takto získané farmakokinetické parametry.



Tabulka 1

|                                         | postup A        | postup B        |
|-----------------------------------------|-----------------|-----------------|
| $C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )         | $9,36 \pm 3,41$ | $3,80 \pm 1,52$ |
| $T_{\max}$ (h)                          | $4,4 \pm 1,3$   | $5,3 \pm 2$     |
| $AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g/ml.h}$ )      | $143 \pm 73$    | $84,2 \pm 45,9$ |
| $AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g/ml.h}$ ) | $148 \pm 74$    | $92,5 \pm 46,2$ |

Obr.1 dále ukazuje střední hodnoty koncentrace kyseliny fenofibrové v plasmě, vyjádřené v  $\mu\text{g}$  na 1 ml plasmy, získané v průběhu 120 hodin po zahájení postupu A (◆) a po zahájení postupu B (▲).

Výsledky, uvedené v tabulce 1 a na obrázku 1, ukazují v případě postupu A :

- že množství absorbovaného fenofibrátu je značně vyšší, neboť nejenom, že maximum koncentrace fenofibrové kyseliny v koncentračním vrcholu ( $C_{\max}$ ) je v průměru dvojnásobné (2,4 násobně vyšší podle tabulky 1 a 2,16 násobně vyšší podle obrázku (1), než maximum získané podle postupu B, ale střední hodnoty ploch pod křivkou pro koncentraci fenofibrové kyseliny v plasmě jako funkce času ( $AUC_{0-t}$  a  $AUC_{0-\infty}$ ) jsou významně vyšší než hodnoty pro postup B,

- že fenofibrát se absorbuje tak rychle, podle tabulky 1, že se koncentrační vrchol nalézá v průměru jednu hodinu před koncentračním vrcholem, získaným postupem B, zatímco na obrázku 1 se tyto dva vrcholy časově shodují; a to i přes to, že dávka podaného fenofibrátu je nižší než ta, která je podána při postupu B (200 mg místo 3 x 100 mg).

24.05.01

Vzhledem k tomu, že v literatuře bylo prokázáno, že existuje kinetická bioekvivalence mezi 3 tobolkami přípravku SECALIP® 100 (neboť tento chráněný přípravek rovnocenně nahradil LIPANTHYL® 100) a 1 želatinovou tobolkou léčiva LIPANTHYL® 200 Micronisé, znamenají výsledky, uvedené v tabulce 1 a na obrázku 1, že galenická forma, vyrobená podle předloženého vynálezu a zahrnující 200 mg fenofibrátu, je schopna zajistit intestinální absorpci této aktivní látky, která je úplnější a rychlejší, než želatinová tobolka léčiva LIPANTHYL® 200 Micronisé - což je fenofibrátové léčivo, vykazující dosud nejlepší poměr mezi účinkem a dávkou - a že tedy umožňuje při vyvolání téhož léčebného účinku podání denních dávek fenofibrátu nižších než 200 mg.

Taková galenická forma tedy umožňuje výrobu léčiv, schopných snížit riziko vedlejších účinků a zlepšit pohodlí pacientů a ochotu k dlouhodobému podávání fenofibrátu.

Jak je zřejmé z toho, co je zde uvedeno, není přihláška vynálezu omezena na ztělesnění, souvislosti a použití, které byly právě obšírně popsány; pojímá v sobě naproti tomu všechny jejich možnosti, které se mohou naskytnout odborníkovi v této oblasti, aniž překročí rámec nebo rozsah předloženého vynálezu.

Zastupuje :

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Způsob výroby galenické formy, zahrnující jako aktivní látku fenofibrát, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sestává z :

- (a) mikromletí fenofibrátu,
- (b) granulace fenofibrátu v přítomnosti kapalného prostředí, zahrnujícího povrchově aktivní látku, vodu a alkohol, mísitelný s vodou a
- (c) sušení takto získaného granulátu.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje, před a/nebo po granulaci, přidání jedné nebo více z pomocných látek, zvolených z vazebných činidel, rozpouštědel, rozmělnovacích činidel, mazadel, kluzných činidel, barviv a ochucovacích látek.

3. Způsob podle nároku 1 nebo nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje, následně po vysušení granulátu a před jeho případným smísením s jednou pomocnou látkou nebo s více pomocnými látkami, třídění tohoto granulátu podle velikosti.

4. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že mikromletí fenofibrátu se provádí tak, aby se získal prášek, jehož částice mají rovnoněrnou velikost nejvýše rovnou 10  $\mu\text{m}$  a s výhodou ležící mezi 5 a 10  $\mu\text{m}$ .

5. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že částice získané mikromletím

fenofibrátu mají specifickou plochu povrchu mezi 0,7 a 1,6 m<sup>2</sup>/g a s výhodou v oblasti 1 m<sup>2</sup>/g.

6. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, v y z n a -  
č u j í c í s e t í m , že v kapalném prostředí, použitém  
pro granulaci, se nachází povrchově aktivní látka v molární  
koncentraci mezi 0,1 a 1 a s výhodou mezi 0,2 a 5.

7. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, v y z n a -  
č u j í c í s e t í m , že poměr mezi objemy vody a  
alkoholu, přítomnými v kapalném prostředí, použitém pro  
granulaci, se pohybuje mezi 0,25 a 4 a s výhodou mezi 0,5 a  
2.

8. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, v y z n a -  
č u j í c í s e t í m , že množství kapalného prostředí,  
použitého pro granulaci, se pohybuje mezi 5 a 70 % a s  
výhodou mezi 15 a 50 % hmotnostními, vztaženo na hmotnost  
fenofibrátových částic nebo na hmotnost směsi fenofibrátových  
částic a pomocné látky či látek, které mají být granulovány.

9. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, v y z n a -  
č u j í c í s e t í m , že jako povrchově aktivní látka se  
používá laurylsulfát.

10. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, v y -  
z n a č u j í c í s e t í m , že jako s vodou mísitelný  
alkohol se používá ethanol.

11. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10, v y -  
z n a č u j í c í s e t í m , že sestává z :

(a) mikromletí fenofibrátu,

24.05.01

- (b) smísení takto mikromletého fenofibrátu s jedním nebo více z vazebných činidel a/nebo rozpouštědel a/nebo rozmělnovacích činidel,
- (c) přípravy kapalného prostředí pro provedení granulace tím, že laurylsulfát sodný se rozpustí ve vodně alkoholickém roztoku,
- (d) granulace směsi, získané v kroku (b), v přítomnosti uvedeného kapalného prostředí,
- (e) sušení takto získaného granulátu,
- (f) třídění tohoto granulátu podle velikosti, a
- (g) smísení uvedeného granulárního materiálu s jedním nebo s více z mazadel a/nebo kluzných činidel a/nebo barviv a/nebo ochucovacích látek.

12. Galenická forma, zahrnující jako aktivní látku fenofibrát, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se dá získat za použití způsobu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11.

13. Léčivo, určené pro orální podávání, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že zahrnuje účinné množství galenické formy, získané použitím způsobu podle kteréhokoliv nároku 1 až 11.

14. Léčivo podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je poskytováno v podobě želatinových tobolek, vyrobených přednostně ze želatiny.

15. Léčivo podle nároku 13 nebo nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje dávku fenofibrátu mezi 100 a 200 mg v léčebné jednotce pro podání jedné léčebné jednotky denně.

16. Použití kapalného prostředí zahrnujícího povrchově aktivní látku, vodu a s vodou mísitelný alkohol pro provedení granulace fenofibrátu nebo směsi, zahrnující fenofibrát a jednu nebo více z pomocných látek.

17. Použití fenofibrátových částí, majících specifickou plochu povrchu mezi 0,7 a 1,6 m<sup>2</sup>/g a s výhodou v oblasti 1 m<sup>2</sup>/g, pro výrobu léčiva, určeného pro orální podání.

Zastupuje :

Obr. 1

