

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 2

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.07.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.07.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9908923**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.05.2002**
(Věstník č. 5/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/FR00/01971**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/03693**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/216

A 61 K 9/16

(71) Přihlašovatel:

**LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES
ETHYPHARM, Houdan, FR;**

(72) Původce:

Criere Bruno, Gragny, FR;
Suplie Pascal, Montaure, FR;
Chenevier Philippe, Montréal, CA;

(74) Zástupce:

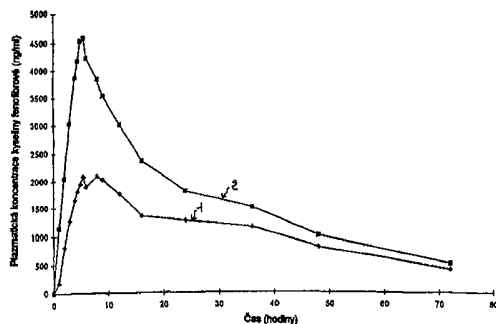
**PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutický prostředek obsahující fenofibrát
a způsob jeho přípravy**

(57) Anotace:

Řešení se týká farmaceutického prostředku obsahujícího mikronizovaný fenofibrát, povrchově aktivní činidlo a celulóзовý derivát jako pojivo a jako rozpouštěcí činidlo, přednostně hydroxypropylmethylcelulózu. Spojení mikronizovaného fenofibrátu, povrchově aktivního činidla a celulóзовého derivátu jako pojiva a jako rozpouštěcího činidla umožňuje zlepšit biologickou dostupnost aktivního principu. Předmětem řešení je také způsob přípravy tohoto prostředku, který nevyužívá žádného organického rozpouštědla.



CZ 2002 - 2 A3

FARMACEUTICKÝ PROSTŘEDEK OBSAHUJÍCÍ FENOFIBRÁT A ZPŮSOB JEHO PŘÍPRAVY

Oblast techniky

Předmětem předloženého vynálezu je nový farmaceutický prostředek obsahující fenofibrát.

Dosavadní stav techniky

Fenofibrát se doporučuje při léčbě endogenní hyperlipidémie, hypercholesterolémie a hypertriglyceridémie u dospělých. Léčba 300 g až 400 g fenofibrátu denně umožňuje 20 až 25% snížení hypercholesterolémie a 40 až 50% snížení triglyceridémie.

Hlavním produktem látkové přeměny fenofibrátu v plazmě je kyselina fenofibrová ("acid fenofibric"). Poločas vyloučení kyseliny fenofibrové z plazmy je řádově 20 hodin. Její maximální koncentrace v plazmě je dosaženo v průměru 5 hodin po požití léku. Průměrná koncentrace v plazmě je řádově od 15 $\mu\text{g/ml}$ na dávku 300 mg fenofibrátu na den. Tato koncentrace je stabilní po celou dobu léčby.

Fenofibrát je aktivní princip, který je velmi málo rozpustný ve vodě a jehož absorpce v zažívacím traktu je omezena. Zvýšení jeho rozpustnosti nebo rychlosti rozpouštění povede k lepší trávicí absorpci.

Byly zkoumány různé způsoby zvýšení rychlosti rozpouštění fenofibrátu : mikronizace aktivního principu, přidání povrchově aktivního činidla a komikronizace fenofibrátu s povrchově aktivním činidlem.

Patent EP číslo 256 933 popisuje granule fenofibrátu, v nichž je fenofibrát mikronizován tak, aby se zvýšila jeho biologická dostupnost. Krystalické mikročástice fenofibrátu mají rozměr menší než 50 μm . Použitým pojivem je polyvinylpyrrolidon. Dokument navrhuje další typy pojiv, jako jsou methakrylové polymery, deriváty celulózy a polyethylenglykoly. Granule popsané v příkladech z patentu číslo EP 256 933 se získají způsobem, který využívá organická rozpouštědla.

Patent číslo EP 330 532 navrhuje zlepšení biologické dostupnosti fenofibrátu jeho komikronizací s povrchově aktivním činidlem, jako je laurylsulfát sodný. Komikronizát je dále granulován mokrou cestou tak, aby se zlepšily proudící schopnosti prášku a usnadnilo se jeho přetvoření do želatinových kapslí. Tato komikronizace umožňuje podstatné zvýšení biologické dostupnosti vzhledem k použití fenofibrátu, které je popsáno v patentu číslo EP 256 933. Granule popsané v patentu číslo EP 330 532 obsahují jako pojivo polyvinylpyrrolidon.

Tento patent odhaluje, že komikronizace fenofibrátu s pevným povrchově aktivním činidlem podstatně zlepšuje biologickou dostupnost fenofibrátu ve srovnání s využitím povrchově aktivního činidla, mikronizace nebo spojení povrchově aktivního činidla a mikronizovaného fenofibrátu.

Patent číslo WO 98/31 361 navrhuje zlepšení biologické dostupnosti fenofibrátu nanášením hydrofilního polymeru a případně povrchově aktivního činidla na netečný hydrodispersibilní nosič mikronizovaného fenofibrátu. Hydrofilní polymer, uvedený jako polyvinylpyrrolidon, představuje alespoň 20 % hmotn. prostředku popsaného výše.

Tento způsob umožňuje zvýšit rychlost rozpouštění fenofibrátu a také jeho biologickou dostupnost. Avšak způsob přípravy podle tohoto patentu není zcela

uspokojivý, protože vyžaduje použití velkého množství PVP a dalších nosičů. Příklad uvedený v této patentové přihlášce uvádí prostředek obsahující pouze 17,7 % fenofibrátu vyjádřeného poměrem hmot. Tento malý poměr hmot způsobuje velmi velkou konečnou formu, a tím i nesnadné podávání požadované dávky fenofibrátu, nebo podávání dvou tabletek.

Podstata vynálezu

V rámci předloženého vynálezu bylo zjištěno, že začlenění celulóзовého derivátu použitého jako pojiva a rozpouštěcího přídavného činidla do prostředku obsahujícího mikronizovaný fenofibrát a povrchově aktivní činidlo umožňuje získat vyšší biologickou dostupnost než u prostředku obsahujícího komikronizát fenofibrátu a povrchově aktivní činidlo.

Předmětem předloženého vynálezu je tedy farmaceutický prostředek obsahující mikronizovaný fenofibrát, povrchově aktivní činidlo a celulóзовý derivát jako pojivo, rozpouštěcí přídavné činidlo, přednostně hydroxypropylmethylcelulózu (HPMC).

Prostředek podle vynálezu se vyskytuje vhodně ve formě želatinových kapslí obsahujících prášek nebo granule, přednostně ve formě granulí. Tyto granule mohou být připraveny hlavně nanášením na neutrální mikrogranule, rozprašováním vodní suspenze obsahující povrchově aktivní činidlo, rozpuštěný celulóзовý derivát jako pojivo a mikronizovaný fenofibrát v ve formě suspenze, nebo pomocí granulace prášku mokrou cestou, podle níž složky, z nichž hlavně mikronizovaný fenofibrát, celulóзовý derivát, jsou granulovány mokrou granulací za použití zvlhčovacího vodného roztoku, vysušeny a tříděny.

Farmaceutický prostředek podle předloženého vynálezu má velký poměr fenofibrátu, může se tedy vyskytovat ve složení o nižší velikosti než složení z

dosavadního stavu techniky, což činí tento prostředek podle vynálezu snadno podávateľný.

Množství fenofibrátu je vyšší nebo rovnající se 60 % hmotn., přednostně vyšší nebo rovnající se 70 % hmotn. a ještě lépe vyšší nebo rovnající se 75 % hmotn. vzhledem ke hmotnosti prostředku.

V rámci předloženého vynálezu není fenofibrát komikronizován s povrchově aktivním činidlem. Naopak je mikronizován samotný, poté spojen s povrchově aktivním činidlem a s celulóзовým derivátem jako pojivem, který je rozpouštěcím přídatným činidlem.

Povrchově aktivní činidlo je vybráno mezi pevnými nebo kapalnými povrchově aktivními činidly o teplotě okolního prostředí, jako je například laurylsulfát sodný, Polysorbate® 80 nebo Monate® 20, přednostně laurylsulfát sodný.

Poměr fenofibrát/HPMC je přednostně od 5/1 do 15/1.

Povrchově aktivní činidlo představuje od 1 do 10 %, přednostně od 3 do 5 % hmotn. vzhledem ke hmotnosti fenofibrátu.

Celulóзовý derivát jako pojivo představuje od 2 do 15 %, přednostně od 5 do 12 % hmotn. prostředku.

Přednostně vybíráme hydroxypropylmethylcelulózu, jejíž zjevná viskozita je od 2,4 do 18 cP a vhodněji od 2,4 do 3,6 cP, jako například Pharmacoat 603®.

Průměrná velikost částic fenofibrátu je menší než 15 μm , vhodně 10 μm , lépe ještě menší než 8 μm .

Prostředek podle vynálezu může mimo jiné obsahovat alespoň jeden nosič, jako jsou ředidla, například laktóza, odpěňovací činidla jako Dimethicone® a Simethicone®, maziva, například mastek.

Farmaceutický prostředek podle vynálezu je vhodně tvořen granulemi v množství ekvivalentním dávce fenofibrátu od 50 do 300 mg, vhodně rovnající se 200 mg.

Předložený vynález se týká také způsobu přípravy prášku nebo granulí, jejichž složení je posávo výše. Tento způsob nepoužívá žádné organické rozpouštědlo.

Podle první varianty jsou granule připraveny nanášením na neutrální mikrogranule.

Neutrální mikrogranule mají granulometrii od 200 do 1000 mikrometrů, vhodně od 400 do 600 mikrometrů.

Nanášení na neutrální mikrogranule se provádí v turbíně pro přípravu dražé, perforované turbíně nebo ve fluidním vzduchovém loži.

Nanášení na neutrální mikrogranule se provádí rozprašováním vodní suspenze obsahující povrchově aktivní činidlo, rozpouštěcí celulósový derivát jako pojivo a mikronizovaný fenofibrát ve formě suspenze.

Podle druhé varianty se granule získají pomocí granulace prášku mokrou cestou. Granulace umožňuje zhustit prášky a zlepšit jejich vlastnosti proudění. Umožňuje také lepší zachování homogenity tím, že se vyhne nesmíchání různých složek.

Mikronizovaný fenofibrát, povrchově aktivní činidlo, celulósový derivát a případně jiné nosiče jsou smíchány, granulovány, sušeny, poté tříděny. Zvlhčovacím

roztokem může být voda nebo vodný roztok obsahující celulózoový derivát jako pojivo a/nebo povrchově aktivní činidlo.

Podle konkrétního provedení fenofibrát a ostatní nosiče jsou smíchány v centrálním mixéru. Zvlhčovací roztok se zavádí přímo do směsi. Získaná zvlhčená hmota se granuluje pomocí kmitajícího granulátoru, poté vysuší v sušící komoře. Po průchodu kmitajícím třídícím získáme granule.

Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1 představuje profil uvolnění in vivo složení z příkladu 1C a složení z dosavadního stavu techniky u jedinců na lačno.

Obrázek 2 představuje profil uvolnění in vivo složení z příkladu 1C a složení z dosavadního stavu techniky u jedinců, kteří se právě najedli.

Obrázek 3 představuje profil uvolnění in vivo složení z příkladu 2B a složení z dosavadního stavu techniky u jedinců na lačno.

Obrázek 4 představuje profil uvolnění in vivo složení srovnávacího příkladu 3 a složení z dosavadního stavu techniky u jedinců, kteří se právě najedli.

Vynález je ilustrován následujícími příklady neomezujícím způsobem.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Granule

1A) Mikrogranule (XFEN 1735)

Mikrogranule se získají rozprašováním vodní suspenze na neutrální jádra. Složení je uvedeno v následující tabulce:

Složení	Množství (procenta hmoty)
Mikronizovaný fenofibrát	64,5
Neutrální mikrogranule	21
HPMC (Pharmacoat®)	11,2
Polysorbate®	3,3
Obsah fenofibrátu	645 mg/g

Rozpuštění in vitro je stanoveno podle způsobu v komoře s nepřetržitým průtokem o průtokové rychlosti laurylsulfátu sodného 8 ml/min. při 0,1 N. Procenta rozpuštěného prostředku v závislosti na čase ve srovnání s dosavadním stavem techniky, Lipanthyl 200 M, jsou uvedeny v následující tabulce.

Čas (min.)	15	30
Příklad 1A (% rozpuštění)	73	95
Lipanthyl 200 M (% rozpuštění)	47,3	64,7

Složení 1A představuje rychlejší rozpouštění než Lipanthyl 200 M.

1B) Mikrogranule (X FEN 1935)

Průměrná velikost částic fenofibrátu se rovná $6,9 \pm 0,7$ mikronů.

Mikrogranule se získají rozprašováním vodní suspenze na neutrální jádra.

Suspenze obsahuje mikronizovaný fenofibrát, laurylsulfát sodný a HPMC.

Nanášení se provádí ve vzduchovém fluidním loži Huttlin (rotační způsob).

Získané složení je uvedeno níže.

Složení	Množství (procenta hmoty)
Mikronizovaný fenofibrát	65,2
Neutrální mikrogranule	20,1
HPMC (Pharmacoat 603®)	11,4
Laurylsulfát sodný	3,3
Obsah fenofibrátu	652 mg/g

Velikost neutrálních mikrogranulí je od 400 do 600 μm .

1C) Želatinové kapsle s mikrogranulemi (Y FEN 001).

Připravíme mikrogranule o následujícím složení:

SUROVINY	Množství (procenta hmoty)
Mikronizovaný fenofibrát	67,1
Neutrální mikrogranule	17,2
Pharmacoat®(HPMC)	11,7
Laurylsulfát sodný	3,3
Dimethikonová emulze 35%	0,2
Mastek	0,5
Obsah fenofibrátu	671 mg/g

Podle způsobu popsaného v odstavci 1A).

Získané mikrogranule jsou rozděleny do želatinových kapslí o velikosti 1, každá obsahuje 200 mg fenofibrátu.

Rozpouštění in vitro je stanoveno podle způsobu v komoře s nepřetržitým průtokem o průtokové rychlosti laurylsulfátu sodného 8 ml/min. při 0,1 N. Výsledky pro porovnání se složením z dosavadního stavu techniky, Lipanthyl 200 M, jsou uvedeny v následující tabulce.

Čas (min.)	15	30
Příklad 1A (% rozpuštění)	76	100
Lipanthyl 200 M (% rozpuštění)	47,3	64,7

Složení 1A představuje rychlejší rozpouštění než Lipanthyl 200 M.

Mikrogranule se uchovávají po dobu 6 měsíců při teplotě 40 °C / 75% relativní vlhkosti. Granule jsou stabilní v těchto urychlovacích skladovacích podmínkách. Byly provedeny pokusy rozpouštění in vitro (v komoře s nepřetržitým průtokem o průtokové rychlosti laurylsulfátu sodného 8 ml/min. při 0,1 N). Procenta rozpuštěného prostředku v závislosti na čase pro želatinové kapsle uchovávané 1, 3 a 6 měsíců jsou uvedena v následující tabulce.

Čas rozpouštění (min.)	Čas uchování		
	1 měsíc (% rozpuštěného prostředku)	3 měsíce (% rozpuštěného prostředku)	6 měsíců (% rozpuštěného prostředku)
5	25,1	23,0	20,1
15	71,8	65,6	66,5
25	95,7	88,7	91,0
35	104,7	98,7	98,2
45	106,7	100,2	99,1
55	106,7	100,5	99,5
65	106,8	100,6	99,7

Vývoj obsahu aktivního principu v průběhu uchování je uveden v následující tabulce.

	Čas uchování			
	0	1 měsíc	3 měsíce	6 měsíců
Obsah (mg/želatinová kapsle)	208,6	192,6	190,8	211,7

Farmaceuticko-kinetická studie provedená u jedince na lačno

Porovnáváme in vivo profil uvolnění želatinových kapslí obsahujících granule YFEN 01 obsahující dávku 200 mg fenofibrátu s želatinovými kapslemi uvedenými na trh pod označením Lipanthyl 200 M.

Tato studie se provádí u 9 jedinců. Odběry krve se provádějí v pravidelných intervalech a dává se kyselina fenofibrová.

Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce a na obrázku 1.

Farmaceuticko-kinetické parametry	Lipanthyl 200 M	Příklad 1C
AUC _{0-t} (µg.h/ml)	76	119
AUC _{inf} (µg.h/ml)	96	137
AUC _{max} (µg/ml)	2,35	4,71
T _{max} (hodiny)	8,0	5,5
Ke (1/h)	0,032	0,028
Elim $\frac{1}{2}$ (hodiny)	26,7	24,9

V předložené přihlášce jsou použity následující zkratky:

C_{max} : maximální koncentrace v plazmě,

T_{max} : čas nezbytný pro dosažení C_{max},

T_½ : poločas plazmy,

AUC_{0-t} : plocha pod křivkou od 0 do t,

AUC_{0-∞} : plocha pod křivkou od 0 do ∞,

Ke : eliminační konstanta.

Získané výsledky týkající se Lipanthylu 200 M a prostředku z příkladu 1C jsou znázorněny jednotlivě křivkami 1 a 2 na obrázku 1.

Tyto výsledky ukazují, že prostředek podle předloženého vynálezu má vyšší biologickou dostupnost než Lipanthyl 200 M u jednotlivce na lačno.

Farmaceuticko-kinetická studie provedená u jedince, který se právě najedl

Porovnáváme in vivo profil uvolnění želatinových kapslí obsahujících granule YFEN 01 obsahující dávku 200 mg fenofibrátu s želatinovými kapslemi uvedenými na trh pod označením Lipanthyl 200 M.

Tato studie se provádí u 18 jedinců. Odběry krve se provádějí v pravidelných intervalech a dává se kyselina fenofibrová.

Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce a na obrázku 2.

Farmaceuticko-kinetické parametry	Lipanthyl 200M	Příklad 1C
AUC _{0-t} (µg.h/ml)	244	257
AUC _{inf} (µg.h/ml)	255	270
AUC _{max} (µg/ml)	12	13
T _{max} (hodiny)	5,5	5,5
Ke (1/h)	0,04	0,04
Elim _½ (hodiny)	19,6	19,3

Získané výsledky týkající se Lipanthylu 200 M a prostředku z příkladu 1C jsou znázorněny jednotlivě křivkami 1 a 2 na obrázku 2.

Tyto výsledky ukazují, že prostředek podle předloženého vynálezu je biologicky ekvivalentní s Lipanthylem 200 M u jednotlivce, který se právě najedl.

Příklad 2

Prášek

2A) Granule (X FEN 1992)

Připravíme granule o následujícím složení

Složení	Množství (procenta hmoty)
Mikronizovaný fenofibrát	71
Laktóza	21,5
HPMC (Pharmacoat®)	5
Laurylsulfát sodný	2,5

Mikronizovaný fenofibrát, HPMC a laktóza jsou smíchány pomocí centrálního mixéru. Tato směs je granulována za přítomnosti roztoku laurylsulfátu sodného.

Doba proudění granulí je 7 s. Stačitelnost a granulometrické rozdělení jsou uvedeny v následujících tabulkách. Tato měření se prováděla ve shodě s normami European Pharmacopoeia.

Stlačitelnost (X FEN 1992)	
V0	204 ml
V10	186 ml
V500	168 ml
V1250	164 ml
V10 - V500	22 ml

Granulometrické rozdělení (X FEN 1992)	
Velikost otvorů síta (mm)	% hmoty odpadu
0,6	8
0,5	9
0,355	12
0,2	30
0,1	23
0	18

2B) Želatinové kapsle s granulemi (Y FEN 002)

• Příprava

Mikronizovaný fenofibrát se smíchá v mixéru PMA (Niro Fielder) s laktózou a HPMC, poté je zvlhčen vodným roztokem laurylsulfátu sodného. Získaná hmota je granulována průchodem přes kmitající granulátor, sušena a pak tříděna na sítu o velikosti otvorů 1,25 mm.

Granule jsou poté upraveny do želatinových kapslí o velikosti 1 obsahující dávku 200 mg fenofibrátu.

Získáme granule o následujícím složení.

Složení	Procenta hmoty***
Mikronizovaný fenofibrát	70
Laktóza	21,5
Pharmacoat 603® (HPMC)	5
Laurylsulfát sodný	3,5
Obsah	700 mg/g

• Vlastnosti granulí

Doba průtoku granulí je 6 s. Stlačitelnost a granulometrické rozdělení jsou uvedeny v následujících tabulkách. Tato měření byla prováděna ve shodě s normami European Pharmacopoeia.

Stlačitelnost (X FEN 1992)	
V0	216 ml
V10	200 ml
V500	172 ml
V1250	170 ml
V10 - V500	28 ml

Granulometrické rozdělení (X FEN 1992)	
Velikost otvorů síta (mm)	% hmoty odpadu
0,6	5
0,5	7
0,355	11
0,2	30
0,1	25
0	22

Rozpuštění in vitro je stanoveno podle způsobu v komoře s nepřetržitým průtokem o průtokové rychlosti laurylsulfátu sodného 8 ml/min. při 0,1 N. Výsledky pro porovnání se složením z dosavadního stavu techniky, Lipanthyl 200 M jsou uvedeny v následující tabulce.

Čas (min.)	15	30
Příklad 2B (% rozpuštění)	82,2	88,5
Lipanthyl 200 M (% rozpuštění)	47,3	64,7

Složení 2B představuje rychlejší rozpuštění než Lipanthyl 200 M.

- Stabilizační pokusy

Želatinové kapsle uchovávané ve 40 °C / 75% relativní vlhkosti jsou stabilní po dobu 6 měsíců.

Byly provedeny pokusy rozpouštění in vitro (v komorách s nepřetržitým průtokem laurylsulfátu sodného o průtokové rychlosti 8 ml/s při 0,1 N). Procenta rozpuštěného prostředku v závislosti na čase pro želatinové kapsle uchovávané 1, 3 a 6 měsíců jsou uvedeny v následující tabulce.

Čas rozpouštění (min.)	Čas uchování		
	1 měsíc (% rozpuštěného prostředku)	3 měsíce (% rozpuštěného prostředku)	6 měsíců (% rozpuštěného prostředku)
5	54,2	52,9	49,0
15	81,1	75,8	82,2

25	86,4	79,6	87,2
35	88,8	81,6	89,8
45	90,7	82,9	91,5
55	92,1	83,9	92,7
65	93,2	84,7	93,6

Vývoj obsahu aktivního principu v průběhu uchovávání je uveden v následující tabulce.

	Čas uchování			
	0	1 měsíc	3 měsíce	6 měsíců
Obsah (mg/želatinová kapsle)	196,6	190,0	199,8	203,3

Farmaceuticko-kinetická studie provedená u jedince na lačno

Porovnáváme in vivo profil uvolnění želatinových kapslí obsahujících granule YFEN 002 obsahujících dávku 200 mg fenofibrátu s želatinovými kapslemi uvedenými na trh pod označením Lipanthyl 200 M.

Tato studie se provádí u 9 jedinců. Odběry krve se provádějí v pravidelných intervalech a dává se kyselina fenofibrová.

Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce a na obrázku 3.

Farmaceuticko-kinetické parametry	Lipanthyl 200 M	Příklad 1C
AUC _{0-t} (µg.h/ml)	76	70
AUC _{inf} (µg.h/ml)	96	82
AUC _{max} (µg/ml)	2,35	2,8
T _{max} (hodiny)	8,0	5,5
Ke (1/h)	0,032	0,033
Elim $\frac{1}{2}$ (hodiny)	26,7	23,1

Získané výsledky týkající se Lipanthylu 200 M a prostředku z příkladu 2B jsou znázorněny jednotlivě na obrázku 3 křivkami 1 a 2.

Tyto výsledky ukazují, že prostředek z příkladu 2B je biologicky ekvivalentní k prostředku Lipanthyl 200 M u jednotlivce na lačno.

Příklad 3

Srovnávací příklad : dávka ZEF 001

Tento příklad ilustruje dosavadní stav techniky.

Spojuje mikronizaci fenofibrátu a použití povrchově aktivního činidla. Liší se od předloženého vynálezu použitím směsi pojivových nosičů, kterou tvoří celulózový derivát jiný než HPMC: Avicel PH 101 a polyvinylpyrrolidon (PVP K30).

Tato směs je připravena vytlačováním - sferonizací.

• Teoretické složení

Prostředky	Teoretické množství (%)
Mikronizovaný fenofibrát	75,08
Montanox 80®	4,72
Avicel PH 101®	5,02
PVP K30®	4,12
Explotab®	11,06

• Profil rozpouštění in vitro

Rozpouštění in vitro je stanoveno podle způsobu v komoře s nepřetržitým průtokem laurylsulfátu sodného o rychlosti 8 ml/min. při 0,1 N. Výsledky pro porovnání s Lipanthylem 200 M jsou uvedeny v následující tabulce.

Čas (min.)	15	30
Příklad 3 (% rozpouštění)	24	40
Lipanthyl 200 M (% rozpouštění)	47,3	64,7

Rozpouštění je pomalejší než rozpouštění pozorované u Lipanthylu 200 M.

Farmaceuticko-kinetická studie provedená u jedince na lačno

Porovnáváme profil uvolnění in vivo želatinových kapslí obsahujících granule ZEF 001 obsahujících dávku 200 mg fenofibrátu s želatinovými kapslemi uvedenými na trh pod označením Lipanthyl 200 M.

Tato studie se provádí u 5 jedinců, kteří dostanou jedinou dávku. Odběry krve se provádějí v pravidelných intervalech a dává se kyselina fenofibrová.

Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce a na obrázku 4.

Farmaceuticko-kinetické parametry	Lipanthyl 200 M	Příklad 1C
AUC _{0-t} (μg.h/ml)	92	47
AUC _{inf} (μg.h/ml)	104	53
AUC _{max} (μg/ml)	3,5	1,7
T _{max} (hodiny)	5,6	4,6
Ke (1/h)	0,04	0,038
Elim _½ (hodiny)	18,9	20,3

Získané výsledky týkající se Lipanthylu 200 M a prostředku z příkladu 3 jsou znázorněny jednotlivě křivkami 1 a 2 na obrázku 4.

Tyto výsledky ukazují vyšší biologickou dostupnost Lipanthylu 200 M vzhledem ke složení, které vychází z dosavadního stavu techniky.

Příklad 3 ukazuje, že kombinace znalostí ze stavu techniky (tj. mikronizace nebo použití povrchově aktivních činidel) neumožňuje dosáhnout rychlého rozpuštění fenofibrátu. To se projevuje slabou biologickou dostupností ve srovnání s Lipanthylem 200 M.

Prostředky připravené podle předloženého vynálezu ukazují rychlejší rozpustnost než složení z dosavadního stavu techniky a také zlepšenou biologickou dostupnost.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostředek **vyznačující se tím, že** obsahuje mikronizovaný fenofibrát, povrchově aktivní činidlo a celulóзовý derivát jako pojivo a jako rozpouštěcí činidlo.
2. Prostředek podle nároku 1 **vyznačující se tím, že** celulóзовým derivátem jako pojivo a jako rozpouštěcí činidlo je hydroxypropylmethylcelulóza.
3. Prostředek podle nároku 2 **vyznačující se tím, že** hydroxypropylmethylcelulóza má zjevnou viskozitu od 2,4 do 18 cP a vhodněji od 2,4 do 3,6 cP.
4. Prostředek podle jednoho z nároků 1 až 3 **vyznačující se tím, že** obsahuje množství fenofibrátu vyšší nebo rovnající se 60 % hmotn., přednostně vyšší nebo rovnající se 70 % hmotn. a ještě lépe vyšší nebo rovnající se 75 % hmotn. vzhledem ke hmotnosti prostředku.
5. Prostředek podle jednoho z předchozích nároků **vyznačující se tím, že** povrchově aktivní činidlo je vybráno ze skupiny tvořené Polysorbatem® 80, Monatem® 20 a laurylsulfátem sodným.
6. Prostředek podle jednoho z předchozích nároků **vyznačující se tím, že** povrchově aktivní činidlo představuje od 1 do 10 % hmotn., přednostně od 3 do 5 % hmotn. vzhledem ke hmotnosti fenofibrátu.
7. Prostředek podle jednoho z nároků 2 až 6 **vyznačující se tím, že** poměr hmot fenofibrát/HPMC je přednostně od 5/1 do 15/1.

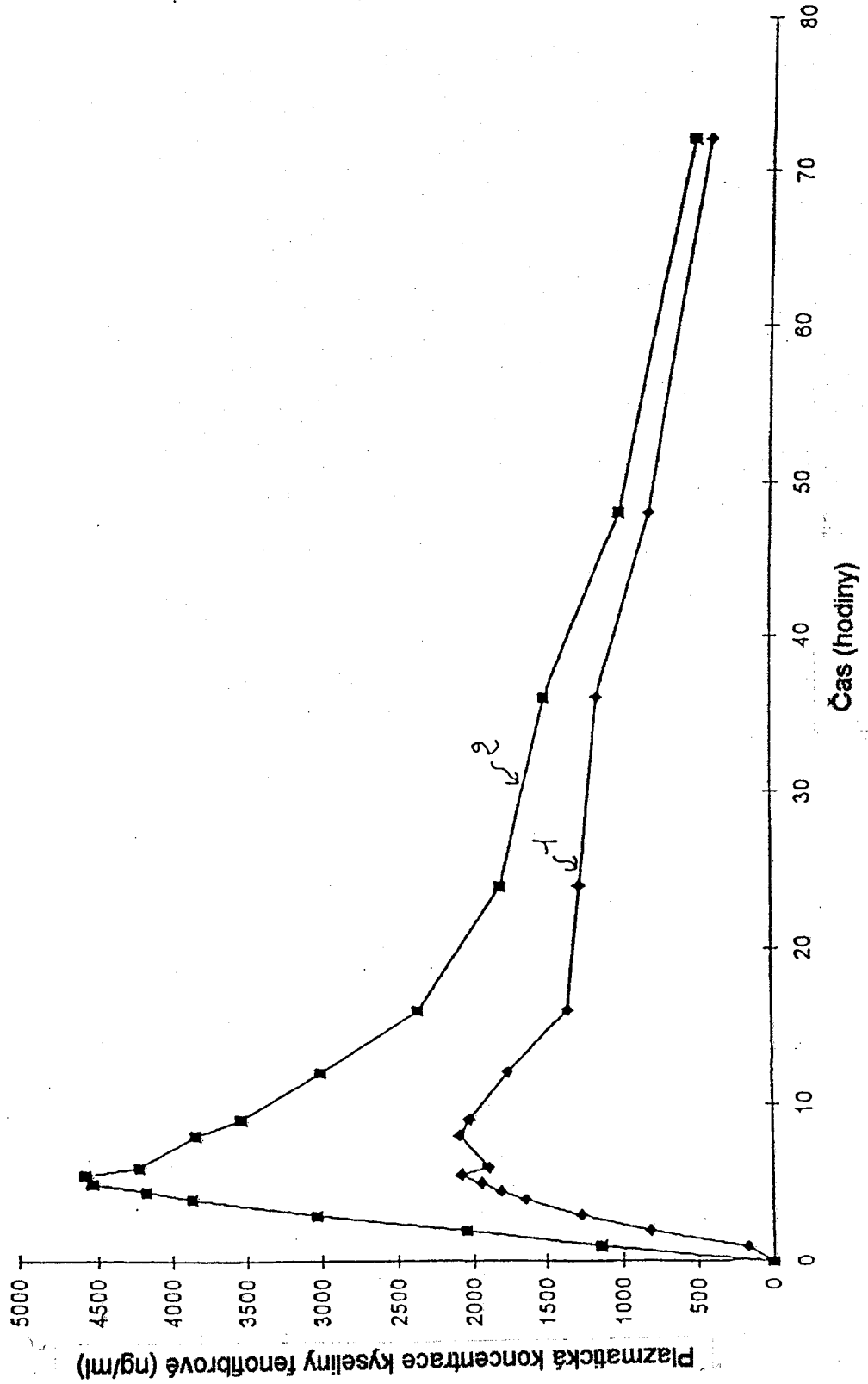
8. Prostředek podle jednoho z předchozích nároků **vyznačující se tím, že** celulóznový derivát jako pojivo představuje od 2 do 15 %, přednostně od 5 do 12 % hmotn. prostředku.
9. Prostředek podle jednoho z předchozích nároků **vyznačující se tím, že** obsahuje alespoň jeden nosič, jako je ředidlo, například laktóza, odpěňovací činidlo jako Dimethicone® nebo Simethicone®, mazivo, například mastek.
10. Prostředek podle jednoho z předchozích nároků **vyznačující se tím, že** průměrná velikost částic fenofibrátu je menší než 15 μm , přednostně menší než 8 μm .
11. Prostředek podle jednoho z předchozích nároků **vyznačující se tím, že** prostředek se vyskytuje ve formě želatinových kapslí obsahujících prášek nebo granule.
12. Způsob přípravy prostředku podle jednoho z předchozích nároků **vyznačující se tím, že** granule jsou připraveny nanášením na neutrální mikrogranule, rozprašováním vodné suspenze obsahující povrchově aktivní činidlo, rozpouštěcí celulóznový derivát jako pojivo a mikronizovaný fenofibrát ve formě suspenze.
13. Způsob přípravy prostředku podle jednoho z nároků 1 až 11 **vyznačující se tím, že** granule se získají granulací prášku mokrou cestou, podle níž složky, z nichž hlavně mikronizovaný fenofibrát, povrchově aktivní činidlo a celulóznový derivát, jsou granulovány mokrou granulací za použití zvlhčovacího vodného roztoku, vysušeny a tříděny.

110003

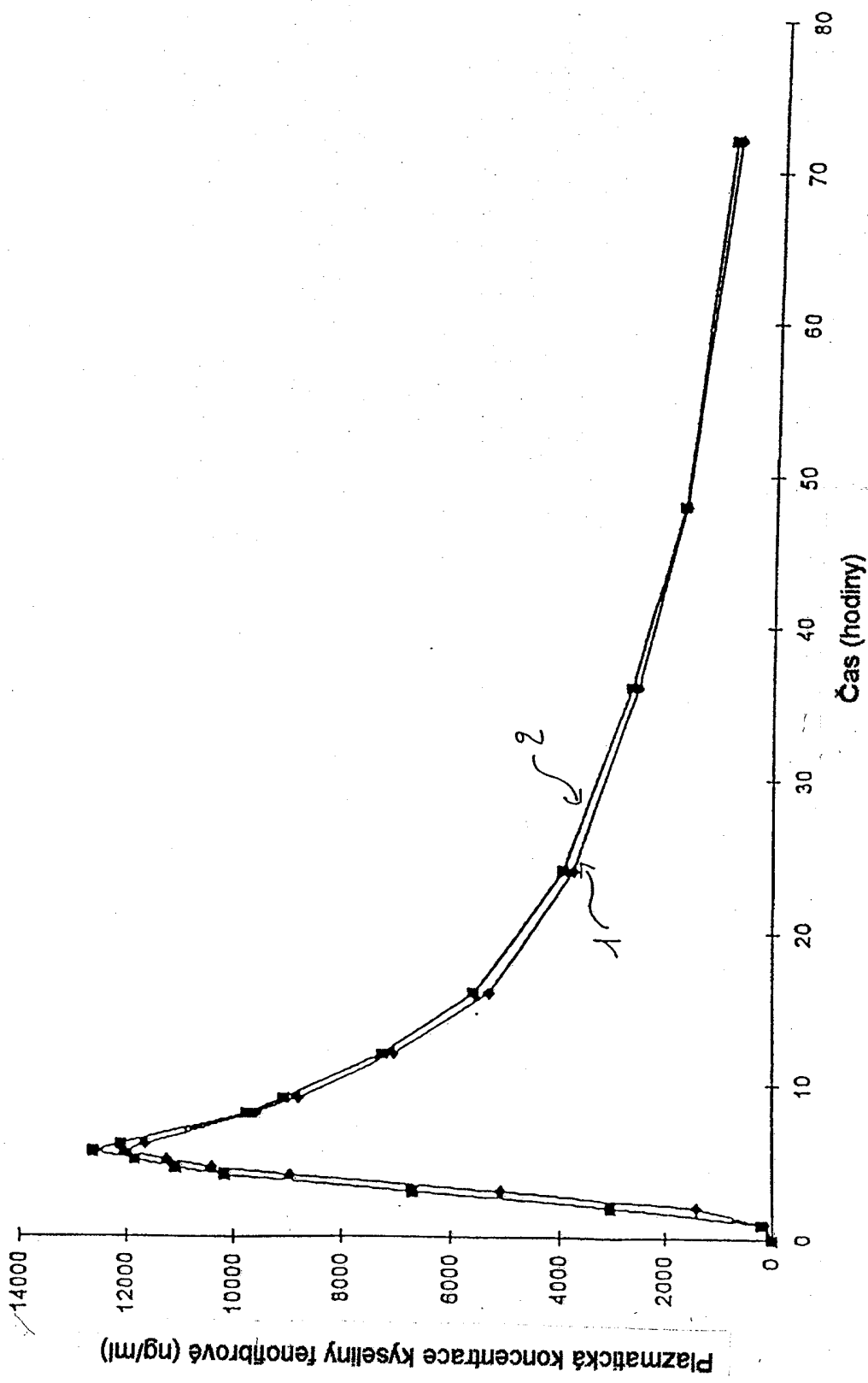
2002-2

1/4

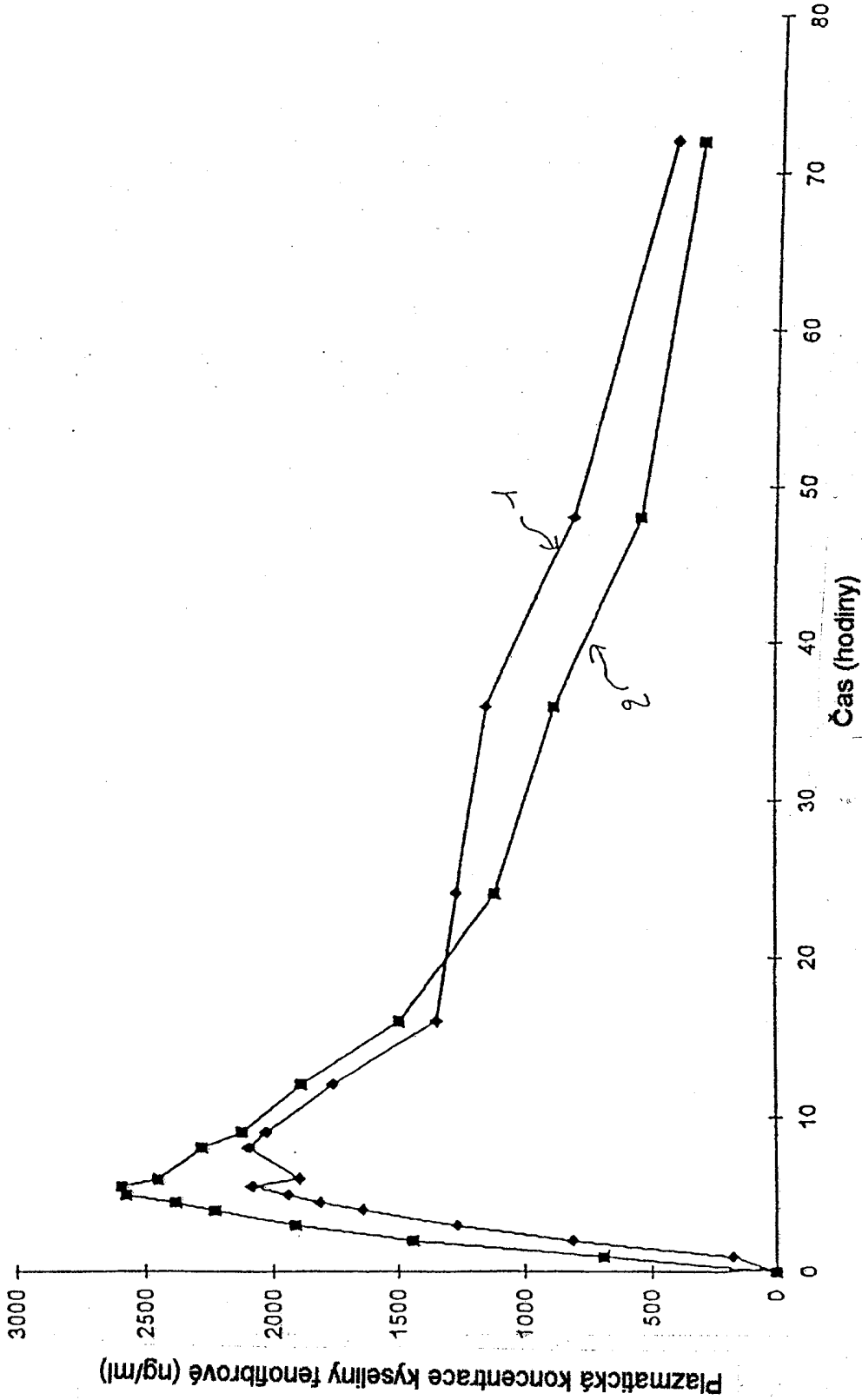
Obrázek 1



Obrázek 2



Obrázek 3



Obrázek 4

