

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999-2535**
(22) Přihlášeno: **16.01.1998**
(30) Právo přednosti: **17.01.1997 FR 1997/9700479**
(40) Zveřejněno: **17.11.1999**
(Věstník č. 11/1999)
(47) Uděleno: **04.09.2006**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **11.10.2006**
(Věstník č. 10/2006)
(86) PCT číslo: **PCT/IB1998/000065**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/031361**

(11) Číslo dokumentu:

297 251

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/215 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

EP 256 933 A; WO 82/01649 A1; EP 330 532 A.

(73) Majitel patentu:

LABORATOIRES FOURNIER S. A., Dijon, FR

(72) Původce:

Stamm André, Griesheim, FR
Seth Pawan, Irvine, CA, US

(74) Zástupce:

JUDr. Miloš Všecký, Hádkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

**Fenofibrátový prostředek s okamžitým
uvolňováním, způsob přípravy farmaceutického
prostředku a suspenze fenofibrátu v
mikronizované formě**

(57) Anotace:

Fenofibrátový prostředek s okamžitým uvolňováním obsahuje:

(a) inertní, ve vodě rozpustný nosičový materiál pokrytý přinejmenším jednou vrstvou, která obsahuje fenofibrát v mikronizované formě vykazující velikost menší než 20 mikrometrů, hydrofilní polymer a případně také povrchově aktivní činidlo, kde tento hydrofilní polymer tvoří přinejmenším 20 % hmotnostních složky (a); (b) případně také jednu nebo více vnějších fází nebo vrstev. Dále se popisuje postup přípravy tohoto prostředku a suspenze fenofibrátu v mikronizované formě v roztoku hydrofilního polymeru a případně také povrchově aktivní látky, ve které velikost částic fenofibrátu je menší než 10 mikrometrů.

CZ 297251 B6

Fenofibrátový prostředek s okamžitým uvolňováním, způsob přípravy farmaceutického prostředku a suspenze fenofibrátu v mikronizované formě

5 Oblast techniky

Vynález se týká fenofibrátového prostředku s okamžitým uvolňováním, ve formě farmaceutického prostředku vykazujícího v důsledku výhodnější rozpustnosti vysokou biologickou dostupnost, a dále způsobu přípravy tohoto farmaceutického prostředku a suspenze fenofibrátu v mikronizované formě. Tento prostředek obsahuje aktivní složku, která vykazuje malou rozpustnost ve vodě.

15 Dosavadní stav techniky

Mnoho aktivních složek trpí nevýhodou spočívající ve slabé rozpustnosti ve vodném médiu, což vede k nedostatečnému profilu rozpustnosti a tím také k malé biologické dostupnosti v organismu následně po orální aplikaci. Terapeutická dávka potřebná pro aplikaci musí tedy být zvýšena, aby tak bylo možné obejít tuto nevýhodnou charakteristiku. Tato skutečnost zejména platí v případě četných hypolipemiantových aktivních složek, jako například složek, které náleží do skupiny fibrátů.

Fenofibrát je dobře známý hypolipemiant ze skupiny fibrátů, který je komerčně dostupný v různých dávkách (například produkt Secalip^R dodávaný v dávkách 100 miligramů a 300 miligramů), ale ve formě, která vede ke slabé biologické dostupnosti aktivní složky. V důsledku malé rozpustnosti ve vodě je tedy fenofibrát pouze slabě absorbován v trávicím traktu a následně je jeho biologická dostupnost neúplná, nepravidelná a často se liší při aplikaci různým osobám.

Má-li být dosaženo zlepšení profilu rozpustnosti fenofibrátu a zvýšení jeho biologické dostupnosti, čímž by došlo k omezení dávky potřebné pro aplikaci, bylo by žádoucí zvýšit rozpustnost tohoto fenofibrátu tak, aby tato rozpustnost mohla dosahovat úrovně, která je blízká 100 %.

Pro zvýšení pohodlí pacienta je navíc výhodné nalézt takovou formu dávkování, která vyžaduje, aby byl léčebný prostředek podáván pouze jednou za den při zachování stejného účinku jako v případě podávání, které je prováděno několikrát za den.

V patentu EP-A-330 532 je popsán způsob zvýšení biologické dostupnosti fenofibrátu. V tomto patentu je popsán účinek komikronizace (neboli společné mikronizace) fenofibrátu s povrchově aktivní látkou, jako například laurylsulfátem sodným, aby tak bylo dosaženo lepší rozpustnosti fenofibrátu a tím také zvýšení jeho biologické dostupnosti. V tomto patentu je uvedeno, že komikronizace fenofibrátu s tuhým povrchově aktivním činidlem zvýší biologickou dostupnost fenofibrátu v podstatně větší míře oproti zvýšení, které by bylo dosaženo buď přidáním povrchově aktivního činidla, nebo samotnou mikronizací tohoto fenofibrátu nebo smícháním fenofibrátu s povrchově aktivním činidlem, kde mikronizace každé z těchto složek je provedena odděleně. Použitou rozpouštěcí metodou je konvenční technika využívající rotujících lopatek (European Pharmacopoeia): kinetika rozpouštění produktu je měřena v pevně daném objemu rozpouštějícího média, které je mícháno s pomocí standardizovaného zařízení; tento test byl rovněž prováděn s pomocí alternativní techniky k European Pharmacopoeia, která využívala kontinuální průtočnou celu.

Způsob popsaný v patentu EP-A-330 532 vede k novým formám dávkování, ve kterých aktivní složka, která je komikronizována s tuhým povrchově aktivním činidlem, vykazovala zvýšenou rozpustnost fenofibrátu a tedy také zvýšenou biologickou dostupnost, která umožňovala pro danou úroveň účinnosti snížit denní dávku léčebného prostředku v jednom případě ze 100 miligramů na 67 miligramů a v dalším případě ze 300 miligramů na 200 miligramů.

Způsob přípravy popsáný v tomto patentu není ovšem zcela uspokojivý, neboť nevede k úplné biologické dostupnosti aktivní složky a dále rovněž vykazuje některé nevýhody. Pravdou je, že při použití techniky komikronizace fenofibrátu s tuhým povrchově aktivním činidlem dochází ke zlepšení rozpustnosti aktivní složky, ale její rozpuštění zůstává stále neúplné.

- 5 Existuje tedy potřeba zvýšit biologickou dostupnost fenofibrátu tak, aby byla v rámci velmi krátkého časového úseku dosažena úroveň blíží se 100 % (nebo v každém případě úroveň lepší nežli následující limity: 10 % v průběhu 5 minut, 20 % v průběhu 10 minut, 50 % v průběhu 20 minut a 75 % v průběhu 30 minut v médiu tvořeném 1200 mililitry vody, ke které je přidána látka
- 10 Polysorbate 80 v množství 2 % nebo v médiu, které je tvořeno 1000 mililitry vody, ke které je přidán laurylsulfát sodný tak, aby jeho koncentrace činila 0,025 M, při rychlosti míchání lopatkovým míchadlem dosahující 75 otáček/minutu), a to dokonce i v případě, kdy jsou použita rozpouštěcí média vykazující nízký obsah povrchově aktivní látky.
- 15 V současné době je již známé použití polymeru, jako například polyvinylpyrrolidonu, při výrobě tablet v koncentracích pohybujících se v rozmezí od 0,5 % do 5 % hmotnostních s maximální koncentrací 10 % hmotnostních. Polyvinylpyrrolidon je v tomto případě použit jako pojivový materiál. Obdobně je známé použití polymeru, jako například hydroxymethylpropylmethylcelulózy, jako granulačního pojiva. V evropském patentu č. EP 519 144 jsou popsány granulované částice tvořené slabě rozpustnou látkou omeprazol, které jsou získávány rozstříkáváním
- 20 disperze nebo suspenze aktivní látky v roztoku obsahujícím tento polymer na inertní granule v granulačním zařízení s fluidní vrstvou. V tomto případě je ovšem tento polymer (HPMC nebo HPC) rovněž použit pouze jako granulační pojivo, v množství přibližně 50 % hmotnostních vztažených na hmotnost aktivní látky, což s ohledem na přítomnost inertních granulí vykazujících značnou velikost (přibližně 700 mikrometrů) a na celkovou konečnou hmotnost vede k výsledným obsahům aktivní látky a polymeru, které jsou velmi nízké a pohybují se v řádu pouhých několika procent vztažených na konečnou hmotnost potažené granule. Konečně je nutné upozornit na skutečnost, že rozměry inertních granulovitých částic popsanych v tomto dokumentu jsou značně velké, což by v případě fenofibrátu vedlo k výsledným produktům vykazujícím objem,
- 25 který by byl příliš velký pro orální způsob aplikace.

Použití polymeru, jako například polyvinylpyrrolidonu, pro výrobu "tuhých disperzí" je rovněž známé, s tím, že tyto disperze jsou všeobecně získávány současným srážením, společným tavením nebo mícháním, které je prováděno v kapalně fázi a je následováno sušením. V tomto textu

35 je popsán způsob, který spočívá ve fixaci aktivní složky v izolovaných mikročásticích na polyvinylpyrrolidonu, kde v rámci tohoto způsobu nedochází k problémům souvisejícím se slabým smáčením tuhé fáze a reaglomerací částic. V článku "*Slabte Solid Dispersion System Against Humidity*" (*Kuchiki a kol., Yakuzaijaku*, 44 No. 1, 31–37 (1984)) je popsána tato technika a její použití při přípravě tuhých disperzí za použití polyvinylpyrrolidonu. Množství PVP použitá v

40 tomto případě jsou velmi vysoká a poměr mezi aktivní složkou a PVP se pohybuje v rozmezí od 1/1 do 1/20. V daném případě nebyl ovšem použit žádný inertní nosičový materiál.

V mezinárodní publikované patentové přihlášce WO 96/01621 je dále popsána kompozice s trvalým uvolňováním, která obsahuje inertní jádro (ve všech příkladech oxid křemičitý) potažené

45 vrstvou obsahující aktivní látku ve směsi s hydrofilním polymerem, kde se hmotnostní poměr aktivní látka/polymer pohybuje v rozmezí od 10/1 do 1/2 a hmotnostní poměr aktivní látka/inertní jádro v rozmezí od 5/1 do 1/2 a kde vnější vrstva vykazuje schopnost trvalého uvolňování. Tyto kompozice mohou být komprimovány. Uvedeným hydrofilním polymerem může být polyvinylpyrrolidon. V tomto dokumentu je rovněž popsán způsob přípravy této kompozice; například v

50 granulačním zařízení s fluidní vrstvou je disperze aktivní látky v roztoku polymeru rozstříkována na inertní jádra. Tento dokument se týká pouze kompozic s trvalým uvolňováním, přičemž technický problém, který má být vyřešen, spočívá v komprimování vnější vrstvy propůjčující schopnost trvalého uvolňování, kde toto komprimování má být provedeno bez poškození této vnější vrstvy.

Bez ohledu na výše uvedené skutečnosti není z dosavadního stavu techniky znám fenofibrátový prostředek nebo způsob jeho přípravy takový jako podle tohoto vynálezu.

5 Podstata vynálezu

Podle předmětného vynálezu bylo nyní překvapivě zjištěno, že je možné vyřešit problémy popísané v dosavadním stavu techniky s pomocí nově vyvinutého fenofibrátového prostředku s okamžitým uvolňováním a pomocí nového způsobu přípravy farmaceutické kompozice, který spočívá v rozstříkávání suspenze aktivní složky na inertní nosičový materiál, který je rozpustný ve vodě.

Podstatu předmětného vynálezu tvoří fenofibrátový prostředek s okamžitým uvolňováním, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje:

- 15 (a) inertní, ve vodě rozpustný nosičový materiál pokrytý přinejmenším jednou vrstvou, která obsahuje fenofibrát v mikronizované formě vykazující velikost menší než 20 mikrometrů, hydrofilní polymer a případně také povrchově aktivní látku, kde tento hydrofilní polymer tvoří přinejmenším 20 % hmotnostních složky (a);
- (b) případně také jednu nebo více vnějších fází nebo vrstev.

20 Ve výhodném provedení tento prostředek spolu s fenofibrátem a hydrofilním polymerem obsahuje také povrchově aktivní látku, přičemž je rovněž výhodné, jestliže je tímto hydrofilním polymerem polyvinylpyrrolidon. Ve výhodném provedení jsou rovněž fenofibrát a povrchově aktivní látka současně podrobeny mikronizaci, čili jsou komikronizovány. Uvedenou povrchově

25 aktivní látkou je výhodně laurylsulfát sodný. Tento hydrofilní polymer tvoří výhodně přinejmenším 25 % hmotnostních tohoto prostředku. Hmotnostní poměr fenofibrát/ hydrofilní polymer je výhodně v rozmezí od 1/10 do 4/1, ještě výhodněji se tento poměr pohybuje v rozmezí od 1/2 do 2/1.

30 Podle vynálezu je dále výhodný prostředek, ve kterém inertní, ve vodě rozpustný nosičový materiál, je přítomen v množství, které se pohybuje v rozmezí od 10 % do 80 % hmotnostních, fenofibrát je přítomen v množství, které se pohybuje v rozmezí od 5 % do 50 % hmotnostních, hydrofilní polymer je přítomen v množství, které se pohybuje v rozmezí od 20 % do 60 % hmotnostních a povrchově aktivní látka je přítomna v množství, které se pohybuje v rozmezí od 0 % do

35 10 % hmotnostních, kde tato procentuální zastoupení jsou vztažena na celkovou hmotnost složky (a).

Kromě toho je výhodný podle vynálezu prostředek, ve kterém inertní, ve vodě rozpustný nosičový materiál, je přítomen v množství, které se pohybuje v rozmezí od 20 % do 50 %

40 hmotnostních, fenofibrát je přítomen v množství, které se pohybuje v rozmezí od 20 % do 45 % hmotnostních, hydrofilní polymer je přítomen v množství, které se pohybuje v rozmezí od 25 % do 45 % hmotnostních a povrchově aktivní látka je přítomna v množství, které se pohybuje v rozmezí od 0,1 % do 3 % hmotnostních, kde tato procentuální zastoupení jsou vztažena na celkovou hmotnost složky (a).

45 Velikost jednotlivých částic inertního, ve vodě rozpustného nosičového materiálu, se ve výhodném provedení pohybuje v rozmezí od 50 mikrometrů do 500 mikrometrů.

Kromě toho je podle vynálezu výhodný prostředek, který vykazuje rozpustnost přinejmenším

50 10 % v průběhu 5 minut, 20 % v průběhu 10 minut, 50 % v průběhu 20 minut a 75 % v průběhu 30 minut, kde tato rozpouštěcí schopnost je stanovena s pomocí metody využívající lopatkové míchadlo otáčející se při rychlosti 75 otáček/minutu v souladu s European Pharmacopoeia, přičemž toto stanovení je provedeno v rozpouštěcím médiu, které je tvořeno vodou obsahující 2 %

hmotnostní polysorbátu 80 nebo v rozpouštěcím médiu, které je představováno vodou obsahující 0,025 M laurylsulfátu sodného.

Výhodný je podle tohoto provedení prostředek, který vykazuje rozpustnost přinejmenším 18,9 % v průběhu 5 minut přinejmenším 67,1 % v průběhu 10 minut, přinejmenším 89,7 % v průběhu 20 minut a přinejmenším 95,9 % v průběhu 30 minut.

Prostředek podle vynálezu je výhodně ve formě tablet.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží postup přípravy farmaceutického prostředku podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se skládá z kroků:

- (a) přípravy fenofibrátové suspenze v mikronizované formě s velikostí částic menší než 20 mikrometrů v roztoku hydrofilního polymeru a případně také povrchově aktivní látky;
- (b) aplikování suspenze připravené podle kroku (a) na inertní, ve vodě rozpustný nosičový materiál;
- (c) případného potažení takto získaných granulí jednou nebo více fázemi nebo vrstvami.

Výhodně se krok (b) v postupu podle vynálezu provádí v granulačním zařízení s fluidní vrstvou. Výhodně rovněž tento postup zahrnuje krok, v jehož rámci jsou produkty získané v kroku (b) nebo (c) podrobeny komprimování, přičemž toto komprimování může být provedeno spolu s dalšími pomocnými látkami nebo bez nich.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží suspenze fenofibrátu v mikronizované formě, ve které velikost částic je menší než 10 mikrometrů, v roztoku hydrofilního polymeru a případně také povrchově aktivní látky.

Výhodně se koncentrace fenofibrátu pohybuje v rozmezí od 1 % do 40 % hmotnostních, ve výhodném provedení v rozmezí od 10 % do 25 % hmotnostních, přičemž koncentrace hydrofilního polymeru se výhodně pohybuje v rozmezí od 5 % do 40 % hmotnostních, ve výhodném provedení v rozmezí od 10 % do 25 % hmotnostních. Výhodně je v této suspenzi přítomna povrchově aktivní látka v množství, které je menší než 5 % hmotnostních.

Výrazem "v mikronizované formě" je v kontextu tohoto vynálezu míněna látka v částicovité formě, kde rozměry částic jsou menší nebo rovny přibližně 20 mikrometrům.

Ve výhodném provedení je tento rozměr menší nebo roven přibližně 10 mikrometrům.

Výrazem "inertní, ve vodě rozpustný nosičový materiál" je v rámci tohoto vynálezu míněna jakákoli látka, která je všeobecně hydrofilní, farmaceuticky inertní, krystalická nebo amorfní, vyskytuje se v částicovité formě, nevstupuje do chemické reakce za použitých pracovních podmínek, přičemž tato látka je rozpustná ve vodném médiu, zejména potom v médiu tvořeném žaludeční kyselinou. Příklady těchto látek jsou deriváty cukrů, jako například laktózy, sacharózy, hydrolyzovaného škrobu, (maltodextrinů), atd. V provedení podle vynálezu mohou být použity také směsi těchto látek. Velikost jednotlivé částice tohoto inertního nosného materiálu se může například pohybovat v rozmezí od 50 do 500 mikrometrů.

Výrazem "hydrofilní polymer" je v rámci tohoto vynálezu chápána jakákoli sloučenina, která vykazuje vysokou molekulovou hmotnost (například vyšší nežli 300) a která vykazuje dostatečnou afinitu vůči vodě tak, aby se tato sloučenina ve vodě rozpouštěla a vytvářela gel. Příklady těchto polymerů jsou polyvinylpyrrolidon, poly(vinylalkohol), hydroxypropylcelulóza, hydroxymethylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, želatina, atd. V provedení podle vynálezu mohou být rovněž použity směsi těchto látek.

Ve výhodném provedení podle vynálezu je tímto hydrofilním polymerem polyvinylpyrrolidon (PVP). PVP použity v provedení podle vynálezu vykazuje například molekulovou hmotnost pohybující se v rozmezí od 10 000 do 100 000, ve výhodném provedení například v rozmezí od 20 000 do 55 000.

5 Termín "povrchově aktivní činidlo" (nebo povrchově aktivní látka, což je termín ekvivalentní) je v rámci vynálezu použit ve svém běžně používaném významu. V provedení podle vynálezu může
10 byt použito jakákoli povrchově aktivní látka, ať už amfoterní, neionogenní, kationaktivní nebo anionaktivní. Příklady těchto povrchově aktivních činidel jsou laurylsulfát sodný, monooleát, monolaurát, monopalmitát, monostearát nebo jiný ester polyoxyethylensorbitanu, dioktysulfotantaran sodný (DOSS), lecithin, stearylalkohol, cetostearylalkohol, cholesterol, polyoxyethylen-derivát ricinového oleje, glyceridy polyoxyethylenderivátů mastných kyselin, poloxamer^R, atd. V provedení podle vynálezu mohou byt rovněž použity směsi těchto látek.

15 Ve výhodném provedení je tímto povrchově aktivním činidlem laurylsulfát sodný, který může byt podroben komikronizaci (neboli současné mikronizaci) s fenofibrátem.

Prostředky v provedení podle vynálezu mohou navíc rovněž obsahovat jakoukoli pomocnou
20 látku, která je běžně používána v oblasti farmacie a chemie a která je kompatibilní s aktivní látkou, jako například pojivové materiály, plniva, pigmenty, dezintegrační činidla, lubrikanty, smáčedla, tlumící činidla, atd. Příklady pomocných látek použitelných v provedení podle vynálezu jsou mikrokrytická celulóza, laktóza, škrob, koloidní oxid křemičitý, mastek, glycerolestery, stearyl fumarát sodný, oxid titaničitý, stearát horečnatý, kyselina stearová, zesíťovaný polyvinylpyrrolidon (AC DI SOL^R), karboxymethylový škrob (Explotab^R, Primojel^R), hydroxypropyl-
25 celulóza, hydroxymethylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, želatina, atd.

Výrazem "vnější fáze nebo vrstva" je v rámci tohoto vynálezu míněn jakýkoli povlak na elementu (a) s aktivní látkou (vytvářející "jádro"). Ve výhodném provedení podle vynálezu může
30 byt přínosné mít k dispozici jednu nebo více fází nebo vrstev nanesených na vrchní části potaženého jádra. Vynález tedy svým rozsahem pokrývá jednoduché jádro opatřené jednou vrstvou, ale rovněž také několik jader ve fázi, jak tomu je v případě tablet, které se skládají z "jader" smíchaných s fází.

35 Tato vnější vrstva obsahuje konvenční pomocné prostředky.

V provedení podle vynálezu je při výrobě tablet rovněž možné vytvořit vrstvu obsahující aditiva. V rámci tohoto provedení obsahuje tato vnější vrstva dezintegrační činidlo a například lubrikant; kde takto potažené a smíšené granule mohou byt následně snadno komprimovány a jednoduše
40 dezintegrovány ve vodě.

Prostředky v provedení podle vynálezu všeobecně obsahují inertní, ve vodě rozpustný nosičový materiál, jehož obsah se pohybuje v rozmezí od 10 % do 80 % hmotnostních, ve výhodném provedení v rozmezí od 20 % do 50 % hmotnostních, fenofibrát, jehož obsah se pohybuje v rozmezí
45 od 5 % do 50 % hmotnostních, ve výhodném provedení v rozmezí od 20 % do 45 % hmotnostních, hydrofilní polymer, jehož obsah se pohybuje v rozmezí od 20 % do 60 % hmotnostních, ve výhodném provedení v rozmezí od 25 % do 45 % hmotnostních, povrchově aktivní činidlo, jehož obsah se pohybuje v rozmezí od 0 % do 10 % hmotnostních, ve výhodném provedení v rozmezí od 0,1 % do 3 % hmotnostních, kde tato procentuální zastoupení jsou vztažena na celkovou hmotnost kompozice ovšem bez zahrnutí vnější fáze nebo vrstvy.

50 Tato vnější vrstva nebo fáze, pokud je přítomna, může tvořit až 80 % hmotnostních, ve výhodném provedení až 50 % hmotnostních vztažených na celkovou hmotnost.

Tento hydrofilní polymer je přítomen v množství, které ve výhodném provedení představuje více
55 než 25 % hmotnostních vztažených na hmotnost složky (a).

Hmotnostní poměr fenofibrát/hydrofilní polymer se může například pohybovat v rozmezí od 1/10 do 4/1, ve výhodném provedení v rozmezí od 1/2 do 2/1.

- 5 Pokud je použito povrchově aktivní činidlo, hmotnostní poměr povrchově aktivní činidlo/hydrofilní polymer se může pohybovat například v rozmezí od 1/500 do 1/10, ve výhodném provedení například v rozmezí od 1/100 do 5/100.

V jednom z možných provedení je prostředek podle vynálezu připraven ve formě tablet.

10

Tato tableta je ve výhodném provedení připravena stlačením složek (a) (ve formě granulí) spolu s vnější fází.

- 15 V dalším z možných provedení je tento prostředek podle vynálezu připraven ve formě granulí uzavřených uvnitř kapslí, například želatinových kapslí, nebo uvnitř sáčků.

Prostředky podle vynálezu jsou zejména vhodné pro aplikaci aktivních složek orálním způsobem.

- 20 Prostředek podle vynálezu je připraven s pomocí nového způsobu přípravy, v jehož rámci je prováděno rozstříkávání suspenze aktivní složky v mikronizované formě v roztoku hydrofilního polymeru a případně také povrchově aktivního činidla na inertní jádra.

- 25 Pokud je přítomno povrchově aktivní činidlo, může být aktivní látka podrobena komikronizaci (neboli současné mikronizaci) s tímto povrchově aktivním činidlem. V tomto případě může být použit postup uvedený v patentu EP-A-330 532.

- 30 V rámci postupu podle vynálezu je použit princip granulačního zařízení s fluidním ložem, ovšem s aplikací specifických výchozích materiálů, aby tak byl získán výhodnější rozpouštěcí profil a tedy zvýšená biologická dostupnost. Ve výhodném provedení je použita suspenze mikronizované aktivní látky v roztoku hydrofilního polymeru a případně také povrchově aktivního činidla.

- 35 Technika granulace ve fluidní vrstvě je běžně používána v oblasti farmaceutického průmyslu pro přípravu kapslí nebo tablet. V rámci konvenčního způsobu známého podle dosavadního stavu techniky je práškovitý materiál nebo směs práškovitých materiálů (aktivní látka + pomocné prostředky) převedena do suspenze ve fluidní vrstvě v granulačním zařízení a poté je roztok obsahující pojivový materiál a případně také povrchově aktivní činidlo rozstříkáván na tuto fluidní vrstvu, aby tak byly vytvořeny granule. Metoda granulace ve fluidní vrstvě je odborníkům z dané oblasti techniky dobře známa a je tedy možné odkázat se v tomto ohledu na standardní práce, jako na příklad na publikaci *Ritschel, "Die Tablette" (Ed. Cantor Aulendorf, str. 211-212)*.

40

- 45 V rámci postupu podle vynálezu je, jak již bylo uvedeno, uskutečněno rozstříkávání suspenze aktivní látky v mikronizované formě spolu s hydrofilním polymerem na inertní nosičový materiál. Následně po granulaci se vytvořené granule skládají z krystalů například laktózy, které jsou izolovány (nebo případně aglomerovány s pomocí rozstříkovaného roztoku) a z částic aktivní látky a PVP, které přilnuly k povrchu těchto krystalů. Tento granulát může být obdobně tvořen potaženými krystaly, které jsou aglomerovány nebo může být dokonce tvořen těmito aglomeráty, které byly opatřeny povlakem.

- 50 Prostředky podle vynálezu mohou být rovněž připraveny i jinými způsoby přípravy, jako například rozstříkáváním roztoku mikronizované aktivní složky na inertní, ve vodě rozpustný nosný materiál.

Granuláty získané tímto způsobem mohou být v případě potřeby opatřeny vnějším povlakem nebo komprimovány do formy tablet nebo mohou vytvářet aglomeráty.

55

Tato vnější vrstva nebo vrstvy je/jsou nanášeny s pomocí konvenčních nanášecích technik, jako například technikou nanášení v povlékací pánvi nebo nanášením ve fluidním potahovacím zařízení.

- 5 Pokud je získaný granulát (ať už obsahující nebo neobsahující následně nanosenou vrstvu) komprimován do formy tablet, může být tento krok uskutečněn s pomocí jakékoli vhodné konvenční techniky, jako například s pomocí střídavého nebo rotačního stlačovacího zařízení.

- 10 Významným výchozím produktem je suspenze aktivní látky. Tato suspenze je připravena převedením mikronizované aktivní látky do suspenze v roztoku obsahujícím hydrofilní polymer a případně také povrchově aktivní činidlo v roztoku v rozpouštědle. Pokud je použito povrchově aktivní činidlo, je toto činidlo přivedeno do roztoku v rozpouštědle (nádoba + magnetické míchadlo nebo lopatkové míchadlo). Následně je hydrofilní polymer (PVP) převeden za míchání do disperze v dříve získaném roztoku. V závislosti na rozpustnosti polymeru se tento polymer 15 buď rozpustí v tomto roztoku, nebo vytvoří gel nebo suspenzi vykazující různý stupeň hustoty. Při pokračujícím míchání je mikronizovaná aktivní látka ve formě jemné sprchy dispergována do výše uvedeného roztoku nebo suspenze, aby tak byla vytvořena homogenní suspenze. Pořadí těchto kroků může být rovněž obráceno. Použité rozpouštědlo může být vodné nebo organické (například ethanol). Příkladem rozpouštědla, které může být použito, je demineralizovaná voda.

- 20 Koncentrace aktivní látky v této suspenzi se pohybuje v rozmezí od 1 % do 40 % hmotnostních, ve výhodném provedení v rozmezí od 10 % do 25 % hmotnostních.

- 25 Koncentrace hydrofilního polymeru v této suspenzi se pohybuje v rozmezí od 5 % do 40 % hmotnostních, ve výhodném provedení v rozmezí od 10 % do 25 % hmotnostních.

Koncentrace povrchově aktivního činidla v této suspenzi se pohybuje v rozmezí od 0 % do 10 % hmotnostních, přičemž ve výhodném provedení je nižší než 5 % hmotnostních.

- 30 Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží takto získaná suspenze.

- 35 Bez tendence omezit se na určitou specifickou teorii, se podle předmětného vynálezu předpokládá, že tento nový způsob umožní prostřednictvím použití suspenze mikronizované aktivní látky v roztoku hydrofilního polymeru získání nové kompozice, v níž se tato aktivní látka bude vyskytovat ve formě, která nebude reaglomerována.

Vynález bude v dalším popsán podrobněji s pomocí přiložených obrázků a příkladů.

- 40 Přehled obrázků na výkresech

Na přiložených obrázcích:

- 45 Obr. 1 představuje graf srovnávací studie rozpouštěcího profilu prostředku v provedení podle vynálezu, který je porovnán s profilem produktu Lipanthyl^R 200 M;

- Obr. 2 představuje graf ilustrující srovnávací studii rozpouštěcího profilu prostředku v provedení podle vynálezu a profilu farmaceutických produktů komerčně dostupných na 50 německém trhu.

Příklady provedení vynálezu

- 55 Vynález bude v dalším blíže popsán s pomocí konkrétních příkladů, které jsou pouze ilustrativní a nijak neomezují rozsah vynálezu.

Příklad 1

Příprava farmaceutického prostředku fenofibrátu v provedení podle vynálezu.

- 5 Byla připravena kompozice obsahující mikronizovaný fenofibrát, látku Plasdone^R, Capsulac^R a laurylsulfát sodný jako složku (a).

Tento mikronizovaný fenofibrát vykazoval velikost částic přibližně 5 mikrometrů, kde tato velikost byla stanovena s pomocí měřicího zařízení typu Coulter.

10

Produkt Plasdone K25^R odpovídal polyvinylpyrrolidonu PVP ISP a produkt Capsulac 60^R odpovídal hrubě krystalickému monohydrátu laktózy (Meggler) (velikost částic pohybující se v rozmezí od 100 mikrometrů do 400 mikrometrů).

15

Laurylsulfát sodný (7 gramů) byl rozpuštěn ve vodě (demineralizovaná voda, 1750 gramů) a mikronizovaný fenofibrát (350 gramů) byl převeden do suspenze v získané směsi (například s pomocí šroubovitého míchadla pohybujícího se rychlostí 300 otáček/minutu, kde toto míchání bylo prováděno po dobu 10 minut, což bylo následováno použitím míchacího zařízení typu Ultra Turrax pracujícího při rychlosti 10 000 otáčkách/minutu, kde toto zařízení bylo použito do doby 10 minut). Následně bylo za pokračujícího míchání (prováděného s pomocí šroubovitého míchadla) provedeno přidání PVP (350 gramů), přičemž toto míchání bylo prováděno tak dlouho, dokud tento PVP nebyl rozpuštěn (30 minut). Takto získaný produkt byl protlačen sítí (350 mikrometrů), aby byly eliminovány možné aglomeráty.

20

25

Odděleně bylo provedeno převedení laktózy (400 gramů) do suspenze v granulačním zařízení s fluidní vzduchovou vrstvou (zařízení Glatt^R GPCG1 – typ Top Spray nebo ekvivalentní typ) a její zahřátí na teplotu 40 °C.

30

Tato fenofibrátová suspenze byla rozstříkována na laktózu. Tento krok byl proveden za následujících podmínek: rozstříkovací tlak 210 000 Pa (2,1 bar), průtok vzduchu 70 m³/hodinu, teplota vstupujícího vzduchu 45 °C, teplota odcházejícího vzduchu 33 °C, teplota produktu 34 °C, doba rozstříkování 3 hodiny.

35

Takto získaný granulát mohl být umístěn do kapslí nebo převeden do formy tablet. Pro tento účel mohla být použita jakákoli konvenční technika vhodná pro přípravu těchto forem dávkování.

40

Pro převedení do formy tablet by bylo smícháno 191 gramů získaného granulátu (například s pomocí míchacího zařízení umožňujícího současné míchání a drcení, planetového míchacího zařízení nebo míchacího zařízení založeného na převracení), s vnější fází vykazující následující složení:

45

- 56 gramů produktu Polyplasdone XL^R (zesilovaný polyvinylpyrrolidon ISP, který je popsán v publikaci USA Pharmacopoeia "USP-NF" pod názvem crospovidone, vykazující průměrnou molekulovou hmotnost větší než 1 000 000);
- 88 gramů produktu Avicel PH200 (mikrokrystalická celulóza);
- 3,5 gramu stearylumarátu sodného (Mendell, U.S.A.);
- a
- 2 gramy produktu Aerosil^R 200 (koloidní oxid křemičitý).

50

Zesíťovaný polyvinylpyrrolidon představoval dezintegrační činidlo, mikrokrystalická celulóza představovala pojivový materiál, stearylumarát sodný představoval lubrikant a koloidní oxid křemičitý představoval činidlo pro zlepšení toku.

Tablety mohly být získány s pomocí střídavě pracujícího stlačovacího zařízení (například zařízení typu Korsch EKO) nebo s pomocí rotačního zařízení (například typu Fette Perfecta 2).

Tímto způsobem bylo možné získat tablety vykazující následující složení vyjádřené v miligramech:

5	– složka (a)	
	mikronizovaný fenofibrát	100,0
	PVP	100,0
	laktóza	114,3
10	laurylsulfát sodný	2,0
	– vnější fáze (nebo vrstva)	
	zesíťovaný PVP	92,7
	mikrokrytalická celulóza	145,7
	stearylumarát sodný	5,8
	koloidní oxid křemičitý	3,3.

15 Příklad 2

Rozpouštění prostředku podle vynálezu a prostředku podle dosavadního stavu techniky.

20 a) Rozpouštěcí médium a procedura pro měření rozpouštění.

Při tomto postupu bylo hledáno rozpouštěcí médium, které by bylo diskriminační, tedy jinými slovy médium, ve kterém by dva produkty vykazující velmi odlišné rozpouštěcí profily v žaludečních šťávách vykazovaly velmi odlišné rozpouštěcí křivky.

25 Pro tento účel bylo použito vodné médium obsahující povrchově aktivní činidlo, které bylo představováno látkou Polysorbate 80 (polyoxyethylen sorbitan–monooleát). Toto povrchově aktivní činidlo, snadno dostupné od různých dodavatelů, je předmětem monografie v *Pharmacopoeia*, a může být tedy snadno použito v rámci daného procesu (je rovněž představováno ve vodě rozpustným kapalným produktem). Pro daný účel mohou být rovněž použita další povrchově aktivní
30 činidla.

Metoda využívající rotujících lopatek (*European Pharmacopoeia*) byla použita za následujících podmínek: objem média 1 200 mililitrů, teplota média 37 °C, rychlost rotace lopatek 75 otáček/minutu, vzorky odebírány každé 2,5 minuty. Stanovení rozpuštěného množství bylo prováděno s pomocí spektrofotometrie. Tento test byl opakován šestkrát.
35

b) Výsledky

40 Prostředek podle vynálezu byl tvořen dvěma tabletami obsahujícími přibližně 100 miligramů fenofibrátu připraveného podle příkladu 1.

Prostředek připravený podle dosavadního stavu techniky byl představován produktem Lipanthyl^R 200 M od společnosti Laboratoires Fournier, který obsahoval 200 miligramů fenofibrátu (a který odpovídal kapslím obsahujícím 200 miligramů fenofibrátu, mikronizovaného s laurylsulfátem
45 sodným a obsahujícího laktózu, škrob podrobený předgelatinizaci, zesíťovaný polyvinylpyrrolidon a stearat hořčíku, v souladu s patentem EP–A–330 532).

Získané výsledky jsou ukázány v grafické formě na obr. 1, na kterém jsou vynesena procenta rozpouštění, přičemž zjištěné směrodatné odchylky jsou uvedeny v závorkách.
50

Tyto výsledky zřetelně ukazují, že prostředky v provedení podle vynálezu vykazovaly rozpouštěcí profily, které byly výrazně lepší nežli profil kompozic připravených podle dosavadního stavu techniky.

Tyto výsledky rovněž jasně ukázaly, že v případě kompozic v provedení podle vynálezu byly pozorované směrodatné odchylky zřetelně nižší nežli v případě kompozic připravených podle dosavadního stavu techniky.

5

Příklad 3

Studie biologické dostupnosti prostředků podle vynálezu a prostředků připravených podle dosavadního stavu techniky.

10

Test biologické dostupnosti byl proveden na zdravých dobrovolnících.

V rámci testu byly sledovány následující prostředky:

15

- prostředek podle vynálezu: kapsle obsahující granule připravené podle příkladu 1 a obsahující 200 miligramů fenofibrátu.
- první prostředek podle dosavadního stavu techniky: Lipanthyl^R 200 od společnosti Laboratoires Fournier a obsahující 200 miligramů fenofibrátu, kde tento prostředek je identický s prostředkem podle předcházejícího příkladu.
- druhý prostředek podle dosavadního stavu techniky: Secalip^R ve formě kapslí (300 miligramů fenofibrátu ve formě tří kapslí, z nichž každá obsahuje 100 miligramů).

20

Tato studie byla provedena na šesti zdravých dobrovolnících, kteří obdrželi jednu dávku fenofibrátu, při minimálně šestidenní periodě mezi aplikacemi. Vzorky pro farmakokinetickou analýzu byly odebírány po každé aplikaci v následujících časech: 0,5 hodiny; 1 hodina; 2 hodiny; 3 hodiny; 4 hodiny; 5 hodin; 6 hodin; 8 hodin; 10 hodin; 12 hodin; 24 hodin; 36 hodin; 48 h; 72 hodin a 96 hodin následně po aplikaci léku. Obsah fenofibrátové kyseliny v plazmě byl poté měřen v každém vzorku.

25

Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce č. 1.

30

Tabulka 1

Produkt	Dávka (mg)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$t_{\max}$ (hod)	$t_{1/2}$ (hod)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)
Podle vynálezu	200	5,4	6	23	148	162
Secalip ^R 100	3x100	1,1	25	39	53	56
Lipanthyl ^R 200M	200	1,6	8,3	41	71	92

$C_{\max}$: maximální koncentrace v plazmě

35

$t_{\max}$: čas potřebný k dosažení $C_{\max}$

$t_{1/2}$: poločas v plazmě

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

$\text{AUC}_{0-\infty}$: plocha pod křivkou od 0 do ∞ .

Tyto výsledky zřetelně ukazují, že prostředek podle vynálezu vykazuje rozpouštěcí profil, který představuje zlepšení ve srovnání s prostředky podle dosavadního stavu techniky, což vede k podstatně zvýšené biologické dostupnosti aktivní látky oproti biologické dostupnosti získané v případě prostředků připravených podle dosavadního stavu techniky.

5

Příklad 4

Srovnání rozpouštěcího profilu kompozic podle vynálezu a rozpouštěcího profilu produktů běžně dostupných na německém trhu.

10

Na německém trhu existují fenofibráty s okamžitým uvolňováním nebo s trvalým uvolňováním. Obdobně jako ve Francii, jsou zde dostupné formy obsahující množství 100 miligramů a 300 miligramů (konvenční) spolu s formami, které obsahují množství 67 miligramů a 200 miligramů (vykazující zvýšenou biologickou dostupnost, podle patentu EP-A-330 532). Těmito produkty byly:

15

– Fenofibrate-ratiopharm; Ratiopharm – Ulm;

Kapsle;

Složení: 100 miligramů fenofibrátu;

20

Pomocné látky: laktóza, kukuřičný škrob, stearat horečnatý, barvivo E 171, želatina.

– Durafenat; Durachemie – Wolfratshausen

Kapsle;

Složení: 100 miligramů fenofibrátu;

25

Pomocné látky: laktóza, kukuřičný škrob, stearat horečnatý, barvivo E 171, želatina.

– Normalip pro; Knoll – Ludwigshafen;

Kapsle;

Složení: 200 miligramů fenofibrátu;

30

Pomocné látky: Crospovidon, želatina, monohydrátlaktóza, stearat horečnatý, kukuřičný škrob, laurylsulfát sodný, barvivo E 132 a E 171.

Srovnání bylo provedeno mezi:

– tabletou v provedení podle vynálezu připravenou podle příkladu 1 (2 x 100 miligramů);

35

– produktem Normalip pro^R (200 miligramů);

– produktem Lipanthyl^R 200M (200 miligramů) (podle předcházejícího příkladu);

– produktem Fenofibrate – Ratiopharm^R (2 x 100 miligramů);

– produktem Durafenat^R (2 x 100 miligramů).

Tyto testy byly provedeny za stejných podmínek jako v předcházejících příkladech. Získané výsledky jsou sumarizovány na obr. 2.

40

Tyto testy zřetelně ukázaly, že prostředky podle vynálezu vykazovaly výrazně zlepšené rozpouštění oproti prostředkům podle dosavadního stavu techniky.

45

Je zřejmé, že tento vynález není omezen pouze na popsaná provedení, ale může být podroben četným variacím, které jsou odborníkům znalým v dané oblasti techniky snadno přístupné.

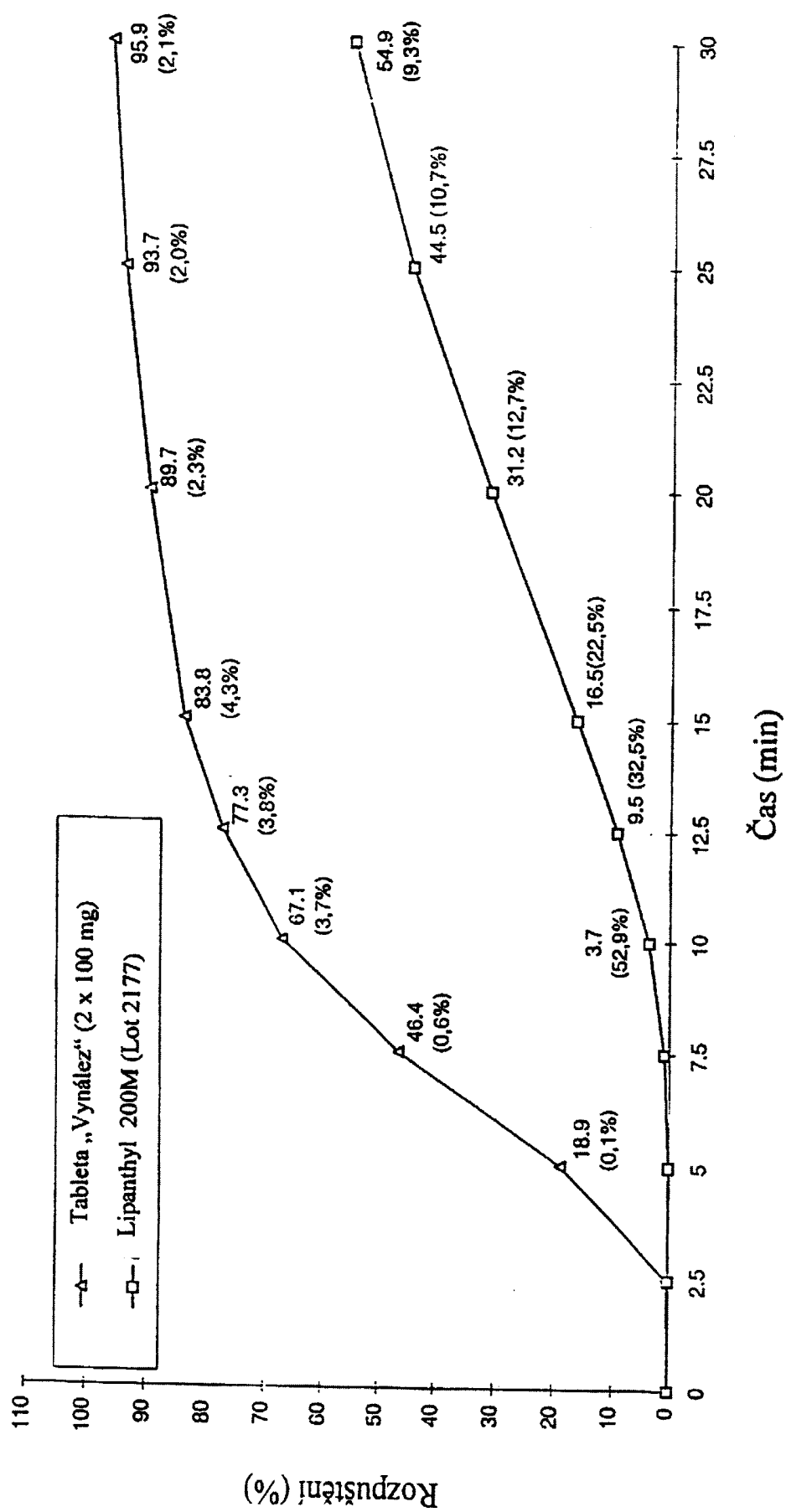
PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Fenofibrátový prostředek s okamžitým uvolňováním, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje:
 - (a) inertní, ve vodě rozpustný nosičový materiál pokrytý přinejmenším jednou vrstvou, která obsahuje fenofibrát v mikronizované formě vykazující velikost menší než 20 mikrometrů, hydrofilní polymer a případně také povrchově aktivní látku, kde tento hydrofilní polymer tvoří přinejmenším 20 % hmotnostních složky (a);
 - (b) případně také jednu nebo více vnějších fází nebo vrstev.
- 15 2. Prostředek podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že spolu s fenofibrátem a hydrofilním polymerem obsahuje také povrchově aktivní látku.
3. Prostředek podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že tímto hydrofilním polymerem je polyvinylpyrrolidon.
- 20 4. Prostředek podle nároku 2 nebo 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že tento fenofibrát a tato povrchově aktivní látka jsou komikronizovány.
5. Prostředek podle kteréhokoli z nároků 2 až 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že touto povrchově aktivní látkou je laurylsulfát sodný.
- 25 6. Prostředek podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že tento hydrofilní polymer tvoří přinejmenším 25 % hmotnostních.
- 30 7. Prostředek podle kteréhokoli z nároků 1 až 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že hmotnostní poměr fenofibrát/hydrofilní polymer se pohybuje v rozmezí od 1/10 do 4/1.
8. Prostředek podle kteréhokoli z nároků 1 až 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že hmotnostní poměr fenofibrát/hydrofilní polymer se pohybuje v rozmezí od 1/2 do 2/1.
- 35 9. Prostředek podle kteréhokoli z předchozích nároků, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že inertní, ve vodě rozpustný nosičový materiál je přítomen v množství, které se pohybuje v rozmezí od 10 % do 80 % hmotnostních, fenofibrát je přítomen v množství, které se pohybuje v rozmezí od 5 % do 50 % hmotnostních, hydrofilní polymer je přítomen v množství, které se pohybuje v rozmezí od 20 % do 60 % hmotnostních a povrchově aktivní látka je přítomna v množství, které se pohybuje v rozmezí od 0 % do 10 % hmotnostních, kde tato procentuální zastoupení jsou vztažena na celkovou hmotnost složky (a).
- 40 10. Prostředek podle kteréhokoli z předchozích nároků, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že inertní, ve vodě rozpustný nosičový materiál je přítomen v množství, které se pohybuje v rozmezí od 20 % do 50 % hmotnostních, fenofibrát je přítomen v množství, které se pohybuje v rozmezí od 20 % do 45 % hmotnostních, hydrofilní polymer je přítomen v množství, které se pohybuje v rozmezí od 25 % do 45 % hmotnostních a povrchově aktivní látka je přítomna v množství, které se pohybuje v rozmezí od 0,1 % do 3 % hmotnostních, kde tato procentuální zastoupení jsou vztažena na celkovou hmotnost složky (a).
- 50 11. Prostředek podle kteréhokoli z předchozích nároků, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že velikost jednotlivých částic tohoto inertního, ve vodě rozpustného nosičového materiálu se pohybuje v rozmezí od 50 mikrometrů do 500 mikrometrů.

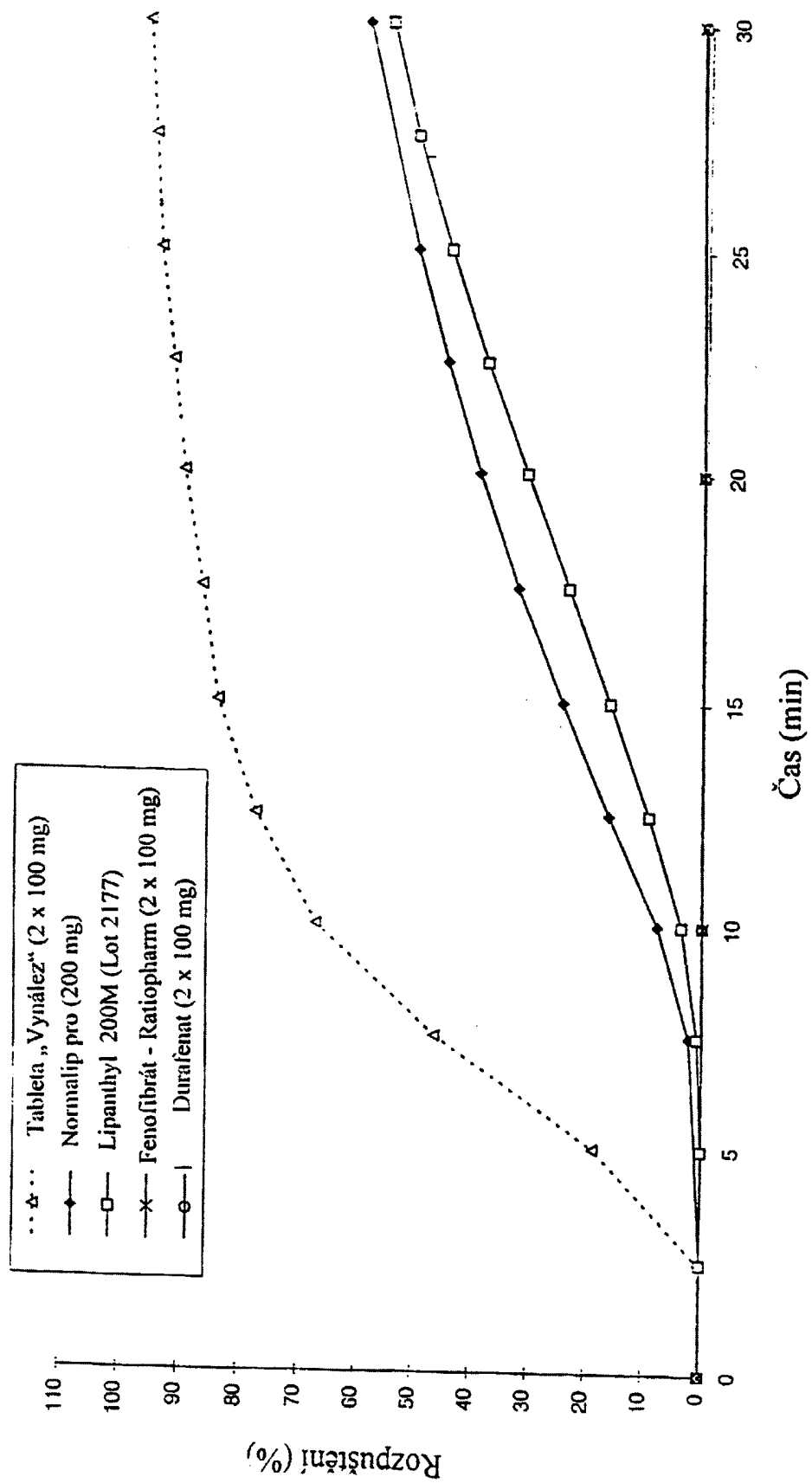
12. Prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11, **vyznačující se tím**, že vykazuje rozpustnost přinejmenším 10 % v průběhu 5 minut, 20 % v průběhu 10 minut, 50 % v průběhu 20 minut a 75 % v průběhu 30 minut, kde tato rozpouštěcí schopnost je stanovena s pomocí metody využívající lopatkové míchadlo otáčející se při rychlosti 75 otáček/minutu v souladu s European Pharmacopoeia, přičemž toto stanovení je provedeno v rozpouštěcím médiu, které je tvořeno vodou obsahující 2 % hmotnostní polysorbátu 80 nebo v rozpouštěcím médiu, které je představováno vodou obsahující 0,025 M laurylsulfátu sodného.
13. Prostředek podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že vykazuje rozpustnost přinejmenším 18,9 % v průběhu 5 minut, přinejmenším 67,1 % v průběhu 10 minut, přinejmenším 89,7 % v průběhu 20 minut a přinejmenším 95,9 % v průběhu 30 minut.
14. Prostředek podle kteréhokoli z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že je ve formě tablet.
15. Způsob přípravy farmaceutického prostředku podle kteréhokoli z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že se skládá z kroků:
- (a) přípravy fenofibrátové suspenze v mikronizované formě s velikostí částic menší než 20 mikrometrů v roztoku hydrofilního polymeru a případně také povrchově aktivní látky;
 - (b) aplikování suspenze připravené podle kroku (a) na inertní, ve vodě rozpustný nosičový materiál;
 - (c) případného potažení takto získaných granulí jednou nebo více fázemi nebo vrstvami.
16. Způsob podle nároku 15, **vyznačující se tím**, že krok (b) se provádí v granulačním zařízení s fluidní vrstvou.
17. Způsob podle nároku 15 nebo 16, **vyznačující se tím**, že obsahuje krok, v jehož rámci se produkty získané v kroku (b) nebo (c) podrobí komprimování.
18. Suspenze fenofibrátu v mikronizované formě, **vyznačující se tím**, že vykazuje velikost menší než 10 mikrometrů, v roztoku hydrofilního polymeru a případně také povrchově aktivní látky.
19. Suspenze fenofibrátu podle nároku 18, **vyznačující se tím**, že koncentrace fenofibrátu se pohybuje v rozmezí od 1 % do 40 % hmotnostních, ve výhodném provedení v rozmezí od 10 % do 25 % hmotnostních.
20. Suspenze fenofibrátu podle nároku 18 nebo 19, **vyznačující se tím**, že koncentrace hydrofilního polymeru se pohybuje v rozmezí od 5 % do 40 % hmotnostních, ve výhodném provedení v rozmezí od 10 % do 25 % hmotnostních.
21. Suspenze fenofibrátu podle nároků 18, 19 nebo 20, **vyznačující se tím**, že povrchově aktivní látka je přítomna v množství, které je menší než 5 % hmotnostních.

2 výkresy

Obr. 1



Obr. 2



Konec dokumentu