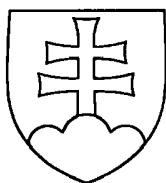


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU**

- (22) Dátum podania prihlášky: **10. 9. 1999**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **98/11611**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **17. 9. 1998**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **FR**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **11. 9. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **09/2001**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/FR99/02155**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/16749**

(11), (21) Číslo dokumentu:

355-2001

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.7:

**A61K 9/16,
A61K 9/48,
A61K 31/215**

- (71) Prihlasovateľ: **CLL PHARMA, Nice, FR;**
(72) Pôvodca: **Laruelle Claude, Villeneuve-Loubet, FR;
Gimet René, Valbonne, FR;
Toselli Dominique, Nice, FR;**
(74) Zástupca: **Kajabová Monika, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob prípravy nových galenických foriem fenofibrátu, získané galenické formy a ich použitie**

(57) Anotácia:

Príprava nových galenických foriem, ktoré zvyšujú biologickú dostupnosť fenofibrátu pri perorálnom podávaní spočíva v mikronizácii fenofibrátu; granulácii fenofibrátu v prítomnosti tekutého média obsahujúceho surfaktant, vodu a alkohol miešateľný s vodou a vysušení získaného granulátu. Získané galenické formy sa využívajú na prípravu perorálne podávaného lieku, ktorý obsahuje ako účinnú látku fenofibrát a je určený najmä na liečbu hypercholesterolemie a hypertriglyceridémie.

Spôsob prípravy nových galenických foriem fenofibrátu, získané galenické formy a ich použitie

Oblasť techniky

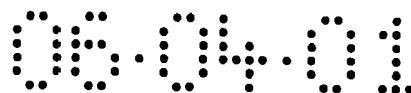
Predmetný vynález sa týka spôsobu prípravy galenických foriem obsahujúcich fenofibrát ako aktívnu zložku, ktoré umožňujú pri perorálnom podávaní dosiahnuť signifikantne vyššiu biologickú dostupnosť v porovnaní s momentálne dostupnými farmaceutickými prípravkami obsahujúcimi fenofibrát. Vynález sa takisto týka galenických foriem pripravených uvedeným spôsobom, ako aj aplikácie uvedeného spôsobu a opísaných galenických foriem, a to najmä v príprave liekov určených na perorálne podávanie.

Doterajší stav techniky

Fenofibrát (INN) alebo izopropyl 2-(4-(4-chlorobenzoyl)fenoxi)-2-metylpropionát patrí k najčastejšie používaným hypolipidémikám v liečbe izolovaných alebo kombinovaných endogénnych hypercholesterolémií a hypertryglyceridémií u dospelých. Jeho účinnosť bola v týchto terapeutických indikáciách presvedčivo potvrdená. Pri dlhodobom podávaní v terapeutických dávkach fenofibrát znižuje cholesterolémiu o 20 – 25 % a triglyceridémiu o 40 – 50 %, pričom efekt liečby je zreteľný už od prvého mesiaca liečby.

Fenofibrát bol po prvýkrát uvedený na trh vo Francúzsku v roku 1975 vo forme želatínových toboliek obsahujúcich 100 mg aktívnej látky (LIPANTHYL® 100). Prípravok sa podával v dávke 3 až 4 želatínové tobolky na deň medzi jedlami, čo zodpovedalo dennej dávke 300 až 400 mg účinnej látky. Tento patentovaný produkt sa vo Francúzsku doteraz distribuuje, ale pod názvom SECALIP® 100.

V roku 1986 bola uvedená na trh forma určená pre pacientov vyžadujúcich dávku len 300 mg fenofibrátu na deň. Liek sa distribuoval ako želatínové tobolky obsahujúce 300 mg účinnej látky (LIPANTHYL® 300). Dávkovanie - v tomto prípade jedna tobolka denne – malo viesť k zlepšeniu compliance pacientov s liečbou. Uvedené dávkovanie bolo možné vzhľadom na dlhotrvajúci účinok fenofibrátu, ktorého polčas eliminácie je približne 20 hodín.



Vo Francúzsku je tento patentovaný medicínsky produkt takisto naďalej dostupný, a to pod zmeneným názvom SECALIP® 300.

Vedecké práce autorov DESAGER a kol. (*J. Clin. pharmacol.* 1978, 26, 570-574) a WEIL a kol. (*Drug metabolism*, 1980, 18, 115-120) ukázali, že pri podaní fenofibrátu v pevnej forme (prášok alebo granule) je jeho intestinálna absorbcia veľmi slabá. Kyselina fenofibrová, hlavný aktívny metabolit je pri podaní fenofibrátu na lačný žalúdok v plazme prítomný asi len v množstve zodpovedajúcom približne 20 % pôvodnej dávky fenofibrátu, respektíve 60 % pri podaní s jedlom. Druhý údaj bol následne potvrdený prácou STROLIN BENEDETTI a kol. (*Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1986, 59, suppl. 5, 167), ktorý ukázal, že po užití želatínovej tobolky obsahujúcej 300 mg fenofibrátu spolu s jedlom sa efektívne absorbuje a v podobe kyseliny fenofibrovej do krvného obehu dostane asi len 60 % podanej dávky fenofibrátu.

Okrem toho sa zistilo, že dlhodobé užívanie fenofibrátu nie je celkom bez nežiadúcich účinkov. Boli opísané prípady svalových afekcií (difúzne myalgie, hyperalgie/hypersenzitivity, rbdomyolýza a pod.), zažívacie ťažkosti, vzostup transamináz (hepatálnych enzýmov), biliárna litiáza, ktoré si vyžiadali ukončenie liečby.

Z tohto dôvodu sa vypracovalo niekoľko vedeckých štúdií s cieľom vytvoriť galenické formy zvyšujúce biologickú dostupnosť fenofibrátu pri perorálnom podaní, znížiť tak dávku fenofibrátu potrebnú na dosiahnutie terapeutického efektu a následne znížiť riziko nežiadúcich účinkov.

Francúzska patentová prihláška č. 80 24568, podaná v roku 1980 prihlasovateľmi Claude LARUELLE a DESHORS predstavuje prvý technologický pokrok v tomto smere. Patent opisuje galenickú formu v podobe granúl, ktoré sa skladajú z neutrálneho jadra obaleného strednou vrstvou obsahujúcou fenofibrát, a vonkajšou, ochrannou vrstvou zloženou z polyméru vhodného na perorálne podávanie. Opísané granulky umožňujú, po naplnení do želatínových toboliek v dávke á 250 mg, dosiahnuť pri podávaní raz za deň terapeuticky účinné hladiny kyseliny fenofibrovej.

Európska patentová prihláška č. 0 256 933, podaná v roku 1987 prihlasovateľom ETHYPHARM predstavuje galenickú formu podporujúcu najmä intestinálnu absorbciu fenofibrátu. Takisto aj táto forma obsahuje granule zložené z neutrálneho jadra, strednej fenofibrovej a vonkajšej ochrannej vrstvy, avšak s tým charakteristickým rozdielom, že v

týchto granulách je fenofibrát prítomný vo forme kryštalických čiastočiek s veľkosťou do 50 µm, výhodne s veľkosťou 10 µm.

Francúzska patentová prihláška č. 88 02359, podaná v roku 1988 prihlasovateľom FOURNIER INNOVATION ET SYNERGIE, predstavuje, vo svojej časti, terapeutickú zmes vo forme želatínových toboliek dávkovaných á 200 mg fenofibrátu, ktorá obsahuje ko-mikronizovaný fenofibrát a pevný surfaktant. Táto terapeutická zmes, uvedená na francúzsky trh v roku 1991 pod názvom LIPANTHYL® 200 Micronisé, nepochybne predstavuje výrazný pokrok. Vedecké štúdie ukázali, že z hľadiska biologickej kinetiky zodpovedá takáto želatínová tobolka (LIPANTHYL® 200 Micronisé) želatínovej tobolke LIPANTHYL® 300 (GUICHARD a LEVY-PRADES SAURON, *J. Int. Med.*, 1991, 48-50), rovnako je želatínová tobolka LIPANTHYL® 200 Micronisé ekvivalentom 3 želatínových toboliek LIPANTHYL® 100 (Laboratoires FOURNIER, *LIPANTHYL, Documentation scientifique et technique destinée aux Pharmaciens des Hôpitaux et des Etablissements de soins (Vedecká a technická dokumentácia určená lekárnikom v nemocniciach a zdravotníckych zariadeniach, 1992)*).

Navyše BRODIE a kol. (*Arzneimittel Forschung*, 1976, 26, 896-901) ukázali, že podávanie fenofibrátu, ktorého molekula je lipofilná, v slnečnicovom oleji umožňuje takmer kompletnú intestinálnu absorpciu účinnej látky na rozdiel od podávania fenofibrátu v pevnej forme. Zistilo sa však, že slnečnicový olej nie je vhodný ako rozpúšťadlo na výrobu liekov. Rozpustenie potrebnej dávky fenofibrátu by si vyžiadalo pomerne veľký objem oleja, rádovo 5 ml, čo neumožňuje výrobu toboliek s rozmermi prijateľnými pre pacientov.

V medzinárodnej patentovej prihláške WO 96/21439, podanej v roku 1996, ktorej prihlasovateľom je GALEPHAR P.R., bola navrhovaná príprava lieku vo forme želatínových toboliek naplnených zmesou obsahujúcou fenofibrát rozpustený v polyglykozylovaných glyceridoch ako sú napr. zmesi esterov glycerolu a mastných kyselín alebo esterov polyetylénglykolov a mastných kyselín. Ako je uvedené v tejto patentovej prihláške, 3 želatínové tobolky takéhoto prípravku, dávkované á 67 mg fenofibrátu by boli biologicky ekvivalentné 3 želatínovým tobolkám LIPANTHYL® 100 a zároveň jedna želatínová tobolka s 200 mg dávkou fenofibrátu takéhoto prípravku by bola biologicky ekvivalentná jednej želatínovej tobolke LIPANTHYL® 200 Micronisé.

Paralelne, vo francúzskej patentovej prihláške č. 95 09142 podanej v roku 1995

prihlasovateľom CL PHARMA bolo navrhované vylepšenie rozpustnosti fenofibrátu a tým aj jeho biologickej dostupnosti podávaním vo forme mäkkých toboliek, v ktorých by bol fenofibrát rozpustený v neiónovom a amfifilnom surfaktante, konkrétne v dietylenglykolmonoetyléteri. Táto galenická forma umožňuje pri dennom podávaní 100 mg fenofibrátu dosiahnuť terapeuticky účinné plazmatické koncentrácie kyseliny fenofibrovej. Náklady na výrobu takýchto toboliek však značne limitujú výhody ich prípadného použitia.

Podstata vynálezu

V kontexte svojej výskumnej práce zaoberajúcej sa zvýšením biologickej dostupnosti fenofibrátu však autori pozorovali prekvapivú skutočnosť. Zistili, že je možné získať galenické formy v pevnom skupenstve, ktoré zabezpečujú oveľa vyššiu biologickú dostupnosť fenofibrátu pri perorálnom podávaní ako vykazujú v súčasnosti dostupné fenofibrátové farmaceutické zmesi. To znamená, že umožňujú získať rovnaký terapeutický prínos pri použití podstatne nižších dávok účinnej látky a to podrobením mikronizovaného fenofibrátu granulačnému procesu v prítomnosti kvapalného média obsahujúceho vodu, alkohol miešateľný s vodou a surfaktant, pričom takto pripravený materiál sa následne vysuší.

Predmetom predkladaného vynálezu je preto spôsob prípravy galenickej formy obsahujúcej ako účinnú látku fenofibrát, pričom tento spôsob je charakterizovaný tým, že spočíva v:

- (a) mikronizácii fenofibrátu,
- (b) granulácii mikronizovaného fenofibrátu v prítomnosti kvapalného média obsahujúceho surfaktant, vodu a alkohol miešateľný s vodou, a
- (c) vysušení takto získaného granulovaného materiálu.

Podstata vynálezu v súlade s prvým nárokom tohto spôsobu spočíva ďalej v tom, že vynález zahŕňa prídanie jednej alebo viacerých pomocných látok pred a/alebo po prebehnutí granulačného kroku, pričom táto/tieto pomocné látky môžu byť spojivá, riedidlá, rozvolňovadlá, lubrikačné zložky, kĺzadlá, farbivá, modifikátory vône konvenčne používané na prípravu pevných galenických foriem.

Takže napríklad mikronizovaný fenofibrát môže byť pred granuláciou zmiešaný s jedným alebo viacerými spojivami ako napr. škrob, preželatizovaný škrob, cukry (laktóza,

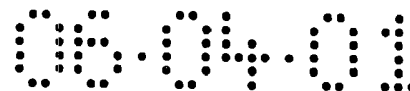
glukóza, dextróza a pod.), polyvinylpyrrolidín, metylcelulóza, etylcelulóza, karboxymetylcelulóza alebo mikrokryštalická celulóza, a/alebo s jedným alebo viacerými riedidlami, ako je napr. laktóza, kaolín, manitol, škrob, chlorid sodný, fosforečnan vápenatý, a/alebo s jedným alebo viacerými dezitegračnými zložkami – škrobom, natriumkarboxymetylovým škrobom, kriedou, karboxymetylcelulózou alebo kyselinou alginovou. Môže sa ukázať výhodné pridať po vysušení ku granulovanému materiálu jednu alebo viac lubrikačných látok ako sú napr. stearan horečnatý, stearan vápenatý alebo mastenec, škroby, celulózu a jej deriváty a/alebo jeden alebo viac kĺzadiel – koloidný kremeň, stearan horečnatý, natriumkarboxymetylový škrob, fosforečnan vápenatý, granulovaný manitol alebo mikrokryštalický druh celulózy, a/alebo jedno alebo viac farbív alebo modifikátorov vône, v závislosti od žiadanej konzistencie galenickej formy, ako aj predpokladaného spracovania (plnenie do želatínových tobliiek, lisovanie do tabliet a pod.).

Podstata vynálezu v súlade s ďalším nárokom predmetného spôsobu spočíva v tom, že vynález okrem toho zahŕňa úpravu veľkosti častíc granulátu po jeho vysušení a pred prípadným zmiešaním s jednou alebo viacerými pomocnými látkami. Úprava veľkosti častíc granulátu sa vykoná za vhodných podmienok, ktoré umožnia odstránenie všetkých granúl s veľkosťou rovnou alebo väčšou ako 150 μm .

V súlade s ďalším výhodným nárokom predmetného spôsobu podstata vynálezu ďalej spočíva v tom, že mikronizácia fenofibrátu sa vykoná tak, aby bol výsledkom procesu prášok, ktorého čiastočky majú homogénnu veľkosť nie väčšiu ako 10 μm , výhodne medzi 5 až 10 μm .

V súlade s ďalším výhodným nárokom predmetného spôsobu podstata vynálezu spočíva v tom, že čiastočky vznikajúce mikronizáciou fenofibrátu by mali mať mernú plochu povrchu medzi 0,7 až 1,6 m^2/g , výhodne okolo hodnoty 1 m^2/g .

Vynálezcovia pozorovali, avšak bez toho, aby boli schopní svoje pozorovanie odôvodniť, že pri mikronizácii fenofibrátu za rovnakých podmienok vznikajú čiastočky s rôznou mernou plochou povrchu v závislosti od spôsobu výroby, ktorým bol mikronizovaný fenofibrát pripravovaný, a to pri identických fyzikálnych vlastnostiach: hustota, pórovitosť (meraná ako priemer pórov od 1 do 100 nm), bod topenia, neprítomnosť polymorfizmu, kryštalický systém. Tento rozdiel vo vlastnej mernej ploche povrchu koreluje s mernou



excitačnou energiou, ktorá je takisto rozdielna, avšak v menšej miere (jednotlivé merné excitačné energie vyjadrené v J/kg sa líšia cca o 10 – 20 %). Navyše vynálezcovia zistili, že kým zvlhčiteľnosť fenofibrátových čiaščiek alebo zmesi fenofibrát/pomocná látka kvapalným médiom počas granulácie (na zvlhčiteľnosti závisí úspech granuláčného procesu a tým aj kvalita získaného granulátu) je vyššia v prítomnosti alkoholu v médiu, tento efekt je ešte výraznejší, ak fenofibrátové čiaščky majú mernú plochu povrchu medzi 0,7 až 1,6 m²/g, výhodne okolo hodnoty 1 m²/g.

Podľa vynálezu je surfaktant prítomný v kvapalnom médiu používanom pri granulácii v molárnej koncentrácii, ktorá sa pohybuje od 0,1 do 1, výhodne medzi 0,2 až 0,5, pričom pomer medzi objemom vody a alkoholu v tom istom médiu by sa mal pohybovať medzi 0,25 až 4, výhodne medzi 0,5 až 2. Objemový pomer voda/alkohol sa výhodne zvolí podľa mernej plochy povrchu čiaščiek vznikajúcich pri mikronizácii fenofibrátu. Zistilo sa, že na dosiahnutie granulácie určitej kvality je vo všeobecnosti potrebné použiť objemový pomer voda/alkohol, ktorý je o to vyšší, čím je vyššia merná plocha povrchu fenofibrátových čiaščiek. Naopak, čím je merná plocha povrchu čiaščiek nižšia, tým nižší musí byť aj uvedený objemový pomer.

V súlade s ďalším výhodným nárokom predmetného spôsobu je podstata vynálezu v tom, že sa hmotnosť kvapalného média použitého pri granulácii pohybuje medzi 5 až 70 %, výhodne medzi 15 až 50 % hmotnosti fenofibrátových čiaščiek alebo zmesi fenofibrátových čiaščiek a pomocnej látky, podrobených granulácii.

Najvhodnejšie je, ak sa ako surfaktant použije laurylsulfát sodný a ako alkohol miešateľný s vodou etanol. V spôsobe prípravy podľa vynálezu možno však použiť aj iné surfaktanty ako napr. dioktylsulfojantáran sodný, dodecylbenzénsulfónan sodný, halidy kvartérnych zlúčenín amoniaku, polysorbáty a étery alifatických alkoholov a polyetylén glykolu. V spôsobe podľa predmetného vynálezu možno ako alkohol miešateľný s vodou použiť aj napr. izopropanol.

Podľa obzvlášť výhodného nároku predmetného spôsobu podstata vynálezu spočíva v:

- (a) mikronizácii fenofibrátu;
- (b) zmiešaní mikronizovaného fenofibrátu s jedným alebo viacerými spojivami a/alebo riedidlami a/alebo rozvolňovadlami;



- (c) príprave kvapalného média určeného na uskutočnenie granulácie, a to rozpustením laurylsulfátu sodného v roztoku vody a alkoholu;
- (d) granulovaní zmesi získanej v kroku (b) v prítomnosti opísaného kvapalného média;
- (e) vysušení takto získaného granulátu;
- (f) úprave veľkosti častíc takto získaného granulátu a
- (g) zmiešaní takto získaného granulátu s jedným alebo viacerými lubrikačnými látkami a/alebo kĺzadlami a/alebo farbivami a/alebo modifikátormi vône.

Spôsob prípravy galenickej formy, ktorá je predmetom predkladaného vynálezu má mnoho výhod. Spôsob umožňuje výrobu galenickej formy fenofibrátu s vysokou biologickou dostupnosťou fenofibrátu a tým aj redukcii dávky fenofibrátu potrebnej na dosiahnutie terapeutického efektu v porovnaní so v súčasnosti odporúčanými dávkovacími režimami (ako bude demonštrované neskôr). Výhodou je takisto aj to, že zakomponovaním surfaktantu priamo do kvapalného média využívaného pri granulácii fenofibrátu, obsahuje predmetný spôsob o jeden krok menej ako iné, v súčasnosti používané spôsoby výroby fenofibrátových prípravkov. To umožňuje lepšiu reprodukovateľnosť výrobných sérií a značné úspory výrobných nákladov. Na dôvažok, predmetný postup nevyžaduje špeciálne prístroje a možno ho ľahko realizovať pomocou zariadení, ktoré sú bežne dostupné v laboratóriách vybavených na prípravu liekov v pevnej forme, najmä na granuláciu účinných látok v kvapalnom médiu.

Predmetom predkladaného vynálezu je takisto galenická forma obsahujúca fenofibrát ako účinnú látku, charakterizovaná tým, že je pripravovaná vyššie definovaným spôsobom.

Predmetom predkladaného vynálezu je aj liek, určený na perorálne podávanie, charakterizovaný tým, že obsahuje účinné množstvo galenickej formy získanej vyššie definovaným spôsobom.

Vynález zahŕňa uprednostňovanú konkrétnu formu lieku, vyrábaného vo forme želatínových tobliiek, výhodne vyrobených zo želatíny. Za takýchto podmienok môže byť pripravený spôsobom pozostávajúcim z plnenia želatínových tobliiek vhodnej veľkosti vopred určeným množstvom galenickej formy podľa predmetného vynálezu.

Ako variant však možno pripraviť aj liek v podobe neobalovaných alebo obalovaných (filmom pokrytých) tabliet. Tieto sa pripravujú lisovaním galenickej formy pripravenej podľa predmetného vynálezu. Podľa potreby sa tablety získané lisovaním galenickej formy potiahnu filmom.

Ako ďalšiu konkrétnu formu opísaného lieku vynález zahŕňa fenofibrátovú dávku á 100 až 200 mg na terapeutickú jednotku podávanú raz denne.

Predmetom predkladaného vynálezu je takisto použitie kvapalného média obsahujúceho surfaktant, vodu a alkohol miešateľný s vodou na vykonanie granulácie fenofibrátu alebo zmesi obsahujúcej fenofibrát a jednu alebo viac pomocných látok.

Predmetom predkladaného vynálezu je taktiež použitie fenofibrátových čiastočiek, majúcich mernú plochu povrchu medzi 0,7 až 1,6 m²/g, výhodne okolo hodnoty 1 m²/g, na prípravu lieku určeného na perorálne podávanie.

Prehľad obrázkov na výkrese

Na obr. 1 je znázornený graf, ilustrujúci stredné plazmatické koncentrácie kyseliny fenofibrovej, vyjadrené v µg /ml plazmy.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Okrem predchádzajúcich nárokov vynález taktiež zahŕňa iné charakteristiky, ktoré vyplývajú z ďalšieho opisu, ktorý sa zaoberá príkladmi prípravy liekov v súlade s predmetným vynálezom, príkladmi demonštrujúcimi ich farmakokinetiku ako aj z obr. 1, na ktorom sú znázornené stredné plazmatické koncentrácie kyseliny fenofibrovej vyjadrené v µg /ml plazmy. Hodnoty boli získané od zdravých probandov po podaní lieku v súlade s predmetným vynálezom (20 minút po štandardných raňajkách) vo forme želatínovej tobolky s 200 mg dávkou fenofibrátu (♦) alebo po podaní 3 želatínových toboliek SECALIP® 100 (▲) za rovnakých podmienok.

Malo by však byť zrejmé, že tieto príklady sú uvedené len na ilustráciu predmetu vynálezu a nemali by žiadnym spôsobom obmedzovať jeho rozsah.

Príklad 1

Príprava lieku dodávaného vo forme želatínových toboliek obsahujúcich 150 mg fenofibrátu.

Želatínové tobolky sú pripravené tak, aby každá z nich mala nasledovné

kvantitatívne a kvalitatívne zloženie:

fenofibrát	150,0 mg
(merná plocha povrchu po mikronizácii 0,80 – 0,85 m ² /g)	
• monohydrát laktózy	25,9 mg
• mikrokryštalická celulóza	13,5 mg
• povidon	5,2 mg
nátriumkarboxymetylový škrob	16,8 mg
laurylsulfát sodný	4,5 mg
stearan horečnatý	2,2 mg

pričom príprava bola vykonaná týmto spôsobom:

- fenofibrát sa mikronizuje v air-jet prístroji (prístroji so vzduchovou tryskou) tak, aby sa získal prášok obsahujúci častice s homogénnou veľkosťou 5 - 10 µm a ktorého merná plocha povrchu, meraná konvečnou BET plynovou adsorbčnou technikou (*ADSORPTION SURFACE AREA AND POROSITY, 1982, S.J.GREGG a K.S.W. SING, ACADEMIC PRESS*) je medzi 0,80 a 0,85 m²/g;
- tento prášok sa zmieša s monohydrátom laktózy, povidonom, mikrokryštalickou celulózou a 2/3 (podľa hmotnosti) nátriumkarboxymetylového škrobu;
- granulácia vzniknutej zmesi sa vykoná v prítomnosti roztoku vody a alkoholu (destilovaná voda/etanol, 60/40 v/v), pričom hmotnosť roztoku predstavuje 23 % hmotnosti použitej zmesi. Zmes alkoholu a vody obsahuje 0,23 mol/liter laurylsulfátu sodného;
- takto získané granule sa vystavia sušeniu pod dobu 10 hodín pri teplote 55 °C a následne sa vyselektujú podľa veľkosti tak, aby zostali len granule menšie alebo rovné 150 µm;
- stearan horečnatý a zvyšok nátriumkarboxymetylového škrobu sa pridajú ku granuliam, všetko sa mieša, až kým nevznikne homogénny prášok a
- práškom sa naplnia želatínové tobolky veľkosti č.1, tak aby každá tobolka obsahovala 218,2 mg prášku.

Príklad 2

Príprava lieku v podobe želatínových toboliek obsahujúcich 200 mg fenofibrátu.

Želatínové tobolky sú pripravené tak, aby každá z nich mala nasledujúce kvantitatívne a kvalitatívne zloženie:

fenofibrát	200 mg
(merná plocha povrchu po mikronizácii: 1,38 – 1,50 m ² /g)	
monohdrát laktózy	50 mg
povidon	7 mg
prežlatinizovaný škrob	30 mg
laurylsulfát sodný	6 mg
stearan horečnatý	4,5 mg
bezvodý koloidný kremeň	1,5 mg

pričom príprava bola vykonaná týmto spôsobom:

- fenofibrát sa mikronizuje v air-jet prístroji (prístroji so vzduchovou tryskou) tak, aby sa získal prášok obsahujúci častice s homogénnou veľkosťou 5 - 10 μm a ktorého merná plocha povrchu, meraná konvečnou BET plynovou adsorbčnou technikou je od 1,38 do 1,50 m²/g;
- takto získaný prášok sa zmieša s monohdrátom laktózy, povidonom a prežlatinizovaným škrobom;
- granulácia vzniknutej zmesi sa vykoná v prítomnosti roztoku vody a alkoholu (destilovaná voda/etanol, 60/40, v/v), pričom hmotnosť roztoku predstavuje 17 % hmotnosti použitej zmesi. Roztok alkoholu a vody obsahuje 0,38 mol/liter laurylsulfátu sodného;
- takto získané granule sa vysušia a vyselektujú podľa veľkosti, ako je opísané v príklade 1;
- ku granuliam sa pridá stearan horečnatý a bezvodý koloidný kremeň, všetko sa mieša, až kým nevznikne homogénny prášok;
- práškom sa naplnia želatínové tobolky veľkosti č.1, tak aby každá tobolka obsahovala 299 mg prášku.

Príklad 3

Farmakokinetická štúdia lieku podľa predmetného vynálezu



Zvýšená biologická dostupnosť fenofibrátu pri podaní v galenickej forme pripravenej podľa predmetného vynálezu bola potvrdená vedeckou štúdiou, ktorá porovnávala farmakokinetický profil lieku pripraveného podľa predmetného vynálezu – t.j. lieku obsahujúceho galenickej formy pripravenej podľa predmetného vynálezu – s profilom referenčného lieku obsahujúceho fenofibrát, v tomto prípade prípravku SECALIP® 100, ktorý ako bolo uvedené vyššie, nahradil po roku 1991 na francúzskom trhu prípravok LIPANTHYL® 100.

V rámci tejto *cross-over* klinickej štúdie bolo vyšetrených 18 zdravých dobrovoľníkov vo veku od 21 do 31 rokov, ktorým bola per os podaná 1 želatínová tobolka obsahujúca 200 mg fenofibrátu pripraveného podľa postupu uvedeného v príklade 2 (ďalej uvádzané ako terapia A) a 3 želatínové tobolky SECALIP® 100 v jednej dávke (ďalej uvádzané ako terapia B).

Poradie terapií (t.j. či proband najprv podstúpil terapiu A a potom terapiu B alebo naopak) bolo určené náhodným výberom. Medzi terapiami bol dodržaný odstup 14 dní, aby sa do termínu druhej terapie zabezpečila spoľahlivá eliminácia kyseliny fenofibrovej z prvej terapie.

Vo všetkých prípadoch boli tobolky podávané 20 minút po štandardných raňajkách. Vzorky krvi na vyšetrenie plazmatickej hladiny kyseliny fenofibrovej boli odobrané pred podaním lieku a potom 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 72, 96 a 120 hodín po podaní lieku. Po okamžitom scentrifugovaní vzorky bola odseparovaná plazma a vzorka bola uložená pri teplote $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až do stanovenia plazmatickej hladiny kyseliny fenofibrovej. Stanovenie bolo vykonané metódou vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie.

U všetkých probandov boli pre každú terapiu zvlášť stanovené tieto farmakokinetické parametre:

- maximálna dosiahnutá plazmatická koncentrácia kyseliny fenofibrovej (C_{\max}),
- čas, v ktorom bola dosiahnutá maximálna koncentrácia (T_{\max}),
- plocha pod krivkou grafu znázorňujúcou plazmatickú koncentráciu kyseliny fenofibrovej ako funkciu času (AUC_{0-t}), a
- plocha pod krivkou grafu znázorňujúcou plazmatickú koncentráciu kyseliny fenofibrovej ako funkciu času, extrapolovaná do nekonečna ($AUC_{0-\infty}$)

V tabuľke 1 sú uvedené stredné hodnoty a štandardné odchýlky stanovených farmakokinetických parametrov.

Tabuľka 1

	terapia A	terapia B
C_{max} (µg/ml)	9,36 ± 3,41	3,80 ± 1,52
T_{max} (hod)	4,4 ± 1,3	5,3 ± 2
AUC_{0-t} (µg/ml . hod)	143 ± 73	84,2 ± 45,9
$AUC_{0-\infty}$ (µg/ml . hod)	148 ± 74	92,5 ± 46,2

Obr. 1 ilustruje stredné hodnoty plazmatických koncentrácií kyseliny fenofibrovej vyjadrené v µg/ml plazmy, ktoré boli stanovené počas 120 hodín po podaní liečby A (♦) a po podaní liečby B (▲).

Výsledky uvedené v tabuľke 1, ako aj na obr. 1 ukazujú, že v prípade terapie A:

- je na jednej strane množstvo absorbovaného fenofibrátu oveľa vyššie. Nielenže je maximálna (peaková) koncentrácia kyseliny fenofibrovej (C_{max}) približne dvakrát vyššia ako v prípade terapie B (2,4-násobne podľa tabuľky 1 a 2,16-násobne podľa obr. 1), ale zároveň sú plochy pod krivkami grafu znázorňujúcimi plazmatické koncentrácie kyseliny fenofibrovej ako funkciu času (AUC_{0-t} a $AUC_{0-\infty}$) signifikantne väčšie ako hodnoty zaznamenané pri terapii B, a
- na druhej strane je fenofibrát absorbovaný rovnako rýchlo ako v prípade terapie B, pretože podľa tabuľky 1 sa koncentračný peak u terapie A dosahuje priemerne o hodinu skôr ako u terapie B. Podľa obr. 1 sa koncentračné peaky dosahujú približne v rovnaký čas u oboch terapií

a to napriek tomu, že dávka fenofibrátu podávaná pri terapii A je nižšia ako množstvo podávané pri terapii B (200 mg versus 3 x 100 mg).

Navyše, vzhľadom na to, že sa dokázalo, že z hľadiska biologickej kinetiky sú 3 želatínové tobolky SECALIP® 100 (tento prípravok nahradil prípravok LIPANTHYL® 100) ekvivalentné 1 želatínovej tobolke LIPANTHYL® 200 Micronisé, výsledky uvedené v

tabuľke 1 a na obr. 1 znamenajú, že galenická forma pripravená v súlade s predmetným vynálezom a obsahujúca 200 mg fenofibrátu zabezpečí rýchlejšiu a kompletnejšiu intestinálnu absorpciu než želatínová tobolka LIPANTHYL® 200 mg – čo je fenofibrátový preparát vykazujúci dosiaľ najlepší pomer účinnosti a dávky. Galenická forma podľa predmetného vynálezu umožňuje dosiahnutie rovnakého terapeutického efektu pri podávaní lieku raz za 24 hodín v dávke nižšej ako 200 mg.

Galenická forma podľa predmetného vynálezu umožňuje prípravu liekov s nižším rizikom nežiadúcich účinkov, väčším komfortom pre pacienta a tým aj lepšou compliance pacienta pri dlhodobej liečbe fenofibrátom.

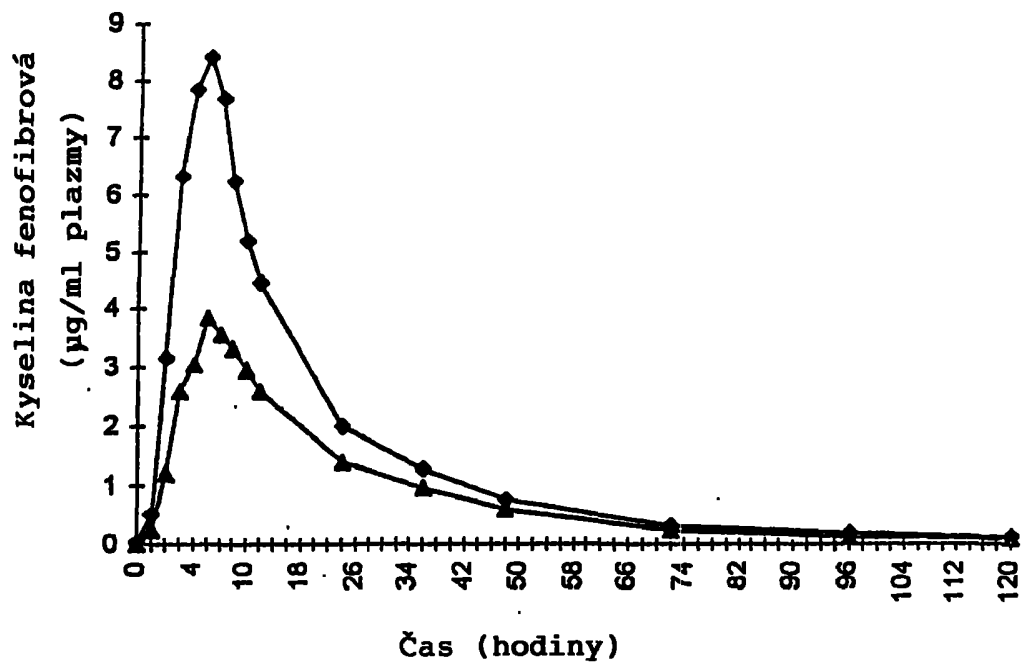
Ako je zrejmé z uvedeného, rozsah predmetného vynálezu sa netýka len, jeho implementácií, aplikácií a konkrétnych prípravkov, ktoré boli explicitne opísané v tomto texte. Vynález zahŕňa aj všetky varianty horeuvedeného, s ktorými sa môže v rámci štruktúry a oblasti pôsobnosti predkladaného vynálezu špecialista v tomto odbore stretnúť.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy nových galenických foriem fenofibrátu v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že spočíva v :
 - a) mikronizácii fenofibrátu
 - b) granulácii fenofibrátu v prítomnosti kvapalného média obsahujúceho surfaktant, vodu a alkohol miešateľný s vodou a
 - c) vysušení takto získaného granulátu.
2. Spôsob prípravy podľa nároku 1 v y z n a č u j ú c i s a pridaním jednej alebo viacerých pomocných látok patriacich medzi spojivá, riedidlá, rozvolňovadlá, lubrikačné činidlá, kĺzadlá, farbivá alebo modifikátory vône, pred a/alebo po procese granulácie.
3. Spôsob prípravy podľa nároku 1 alebo 2 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že po vysušení granulátu a pred jeho prípadným zmiešaním s jednou alebo viacerými pomocnými látkami sa vykoná úprava veľkosti častíc granulátu.
4. Spôsob prípravy podľa niektorého z nárokov 1 až 3 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že mikronizácia fenofibrátu sa vykonáva postupom umožňujúcim získanie prášku, ktorého čiastočky sú veľkosťou homogénne, pričom ich veľkosť nepresahuje 10 μm , výhodne medzi 5 až 10 μm .
5. Spôsob prípravy podľa niektorého z nárokov 1 až 4 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že čiastočky vznikajúce pri mikronizácii fenofibrátu majúmernú plochu povrchu medzi 0,7 až 1,6 m^2/g , výhodne okolo 1 m^2/g .
6. Spôsob prípravy podľa niektorého z nárokov 1 až 5 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že kvapalné médium používané na granuláciu obsahuje surfaktant v molárnej koncentrácii od 0,1 do 1, výhodne medzi 0,2 až 0,5.
7. Spôsob prípravy podľa niektorého z nárokov 1 až 6 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že kvapalné médium používané na granuláciu obsahuje vodu a alkohol v pomere objemov 0,25 až 4, výhodne medzi 0,5 až 2.

8. Spôsob prípravy podľa niektorého z nárokov 1 až 7 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že hmotnosť kvapalného média použitého na granuláciu sa pohybuje medzi 5 až 70 %, výhodne medzi 15 až 50 % z hmotnosti fenofibrátových čiaštočiek alebo zmesi fenofibrátových čiaštočiek a pomocnej látky/látok, ktoré sa podrobia procesu granulácie.
9. Spôsob prípravy podľa niektorého z nárokov 1 až 8 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že surfaktantom je laurylsulfát sodný.
10. Spôsob prípravy podľa niektorého z nárokov 1 až 9 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že alkoholom miešateľným s vodou je etanol.
11. Spôsob prípravy podľa niektorého z nárokov 1 až 10 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že spočíva v:
 - a) mikronizácii fenofibrátu,
 - b) zmiešaní mikronizovaného fenofibrátu s jedným alebo viacerými spojivami a/alebo riedidlami a/alebo rozvolňovadlami,
 - c) príprave kvapalného média používaného pri granulácii, ktoré sa pripraví rozpustením laurylsulfátu sodného vo vodno-alkoholovom roztoku,
 - d) granulácii zmesi získanej v kroku b) v prítomnosti opísaného kvapalného média,
 - e) vysušení takto získaného granulátu,
 - f) úprave veľkosti častíc granulátu,
 - g) zmiešaní uvedeného granulátu s jedným alebo viacerými lubrikačnými činidlami a/alebo kĺzadlami a/alebo farbivami a/alebo modifikátormi vône.
12. Galenická forma obsahujúca ako účinnú látku fenofibrát v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že bola pripravená spôsobom podľa niektorého z nárokov 1 až 11.
13. Liečivo určené na perorálne podávanie v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahuje účinné množstvo galenickej formy získanej pomocou spôsobu podľa niektorého z nárokov 1 až 11.
14. Liečivo podľa nároku 13 v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že sa vyrába v podobe želatínových tobliiek, výhodne vyrobených zo želatíny.

15. Liečivo podľa nároku 13 alebo 14 v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahuje fenofibrát v množstve medzi 100 a 200 mg na terapeutickú jednotku, pričom sa podáva v dávke jedna terapeutická jednotka na deň.
16. Použitie kvapalného média obsahujúceho surfaktant, vodu a alkohol miešateľný s vodou na uskutočnenie granulácie fenofibrátu alebo zmesi obsahujúcej fenofibrát a jednu alebo viac pomocných látok.
17. Použitie fenofibrátových čiastočiek, ktoré majú mernú plochu povrchu medzi 0,7 až 1,6 m²/g, výhodne okolo hodnoty 1 m²/g, na prípravu lieku určeného na perorálne podávanie.



Obr. X