



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 238 089** ⁽¹³⁾ **C2**

(51) МПК⁷ **A 61 K 31/216, 9/16, 9/20, 9/48, A 61 P 3/04, 3/06**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 2002109747/15, 16.01.1998

(24) Дата начала действия патента: 16.01.1998

(30) Приоритет: 17.01.1997 FR 97 00479

(43) Дата публикации заявки: 10.05.2004

(45) Дата публикации: 20.10.2004

(56) Ссылки: EP 0256933 A, 24.02.1988. WO 82/01649 A, 27.05.1982. EP 0330532 A, 30.08.1989. EP 0519144 A, 23.12.1992. МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1986, ч.2, с.13-15.

(62) Первичная заявка, из которой выделена настоящая: 99118175 (16.01.1998)

(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Н.Г.Лебедевой

(72) Изобретатель: СТАММ Андре (FR), СЕТ Паван (US)

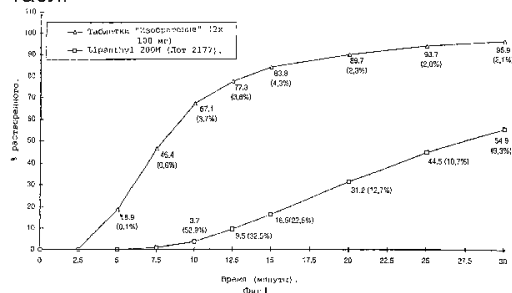
(73) Патентообладатель: ЛАБОРАТУАР ФУРНЬЕ С.А. (FR)

(74) Патентный поверенный: Кирюшина Людмила Никитична

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФЕНОФИБРАТНАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ОБЛАДАЮЩАЯ ВЫСОКИМ БИОЛОГИЧЕСКИМ ПОТЕНЦИАЛОМ, И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ**

(57) Фармацевтическая композиция фенофибрат неметдленного высвобождения для перорального введения содержит гранулы, состоящие из изолированных или агломерированных между собой частиц водорастворимой инертной основы, связанных с частицами микронизированного фенофибрат с размером частиц менее 20 мкм в смеси с гидрофильным полимером. Гидрофильный полимер нанесен на поверхность частиц водорастворимой инертной основы. Указанные гранулы могут иметь одну или несколько внешних фаз или слоев или могут быть агломерированными. Способ получения фармацевтической композиции осуществляется путем приготовления суспензии фенофибрат в микронизированной форме в растворе

гидрофильного полимера и нанесения суспензии на водорастворимую инертную основу. Фармацевтическая композиция и способ ее получения обеспечивают повышенный биологический потенциал благодаря улучшенному профилю растворения по сравнению с известными композициями. 2 н. и 29 з.п. ф-лы, 2 ил., 1 табл.



RU 2 238 089 C2

RU 2 238 089 C2



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 238 089** ⁽¹³⁾ **C2**
 (51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/216, 9/16, 9/20, 9/48, A 61 P 3/04, 3/06**

RUSSIAN AGENCY
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2002109747/15, 16.01.1998
 (24) Effective date for property rights: 16.01.1998
 (30) Priority: 17.01.1997 FR 97 00479
 (43) Application published: 10.05.2004
 (45) Date of publication: 20.10.2004
 (62) Earlier application: 99118175 (16.01.1998)
 (98) Mail address:
 129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.
 3, OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
 Partnery", pat.pov. N.G.Lebedevoj

(72) Inventor: **STAMM Andre (FR), SET Pavan (US)**
 (73) Proprietor:
LABORATUAR FURN'E S.A. (FR)
 (74) Representative:
Kirjushina Ljudmila Nikitichna

(54) **PHARMACEUTICAL FENOFIBRATE-CONTAINING COMPOSITION ELICITING HIGH BIOLOGICAL POTENTIAL AND METHOD FOR ITS PREPARING**

(57) Abstract:

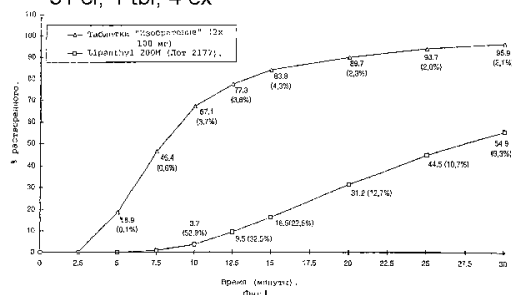
FIELD: pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to the sustained-release fenofibrate-containing pharmaceutical composition for oral administration that comprises granules consisting of isolated or agglomerated particles of the water-soluble inert base bound with particles of micronized fenofibrate with particle sizes less 20 mcm in mixture with hydrophilic polymer. Hydrophilic polymer is applied on surface of particles of the water-soluble base. Indicated granules can comprise one or some external phases or layers or they can be agglomerated. Method for preparing the pharmaceutical composition is carried out by preparing fenofibrate suspension in micronized form in the hydrophilic polymer solution and applying suspension on the

water-soluble inert base. Pharmaceutical composition and method for it preparing provide the enhanced biological potential owing to the improved dissolving pattern as compared with the known compositions.

EFFECT: improved preparing method, improved, enhanced and valuable pharmaceutical properties of composition.

31 cl, 1 tbl, 4 ex



RU 2 238 089 C2

RU 2 238 089 C2

Предметом настоящего изобретения является новая фармацевтическая композиция, обладающая повышенным биологическим потенциалом благодаря высокому растворению, и способ ее получения. Настоящее изобретение касается, в частности, фармацевтической композиции, предназначенной для перорального введения, содержащей малорастворимое в воде активное начало.

Недостатком многих активных начал является низкая растворимость в водной среде, т.е. они имеют недостаточный профиль растворения и, следовательно, низкий биологический потенциал в организме при пероральном введении. Вводимая терапевтическая доза должна быть, следовательно, выше для устранения этого недостатка. Это относится, в частности, к многочисленным гипополиемидным активным началам, таким как те, которые относятся к семейству фибратов.

Фенофибрат является хорошо известным гипополиемидом семейства фибратов, который продается в различной дозировке (100 и 300 мг, например, Secalip®), но в форме, которая приводит к низкому биологическому потенциалу активного начала. Действительно, из-за своей низкой растворимости в воде фенофибрат плохо абсорбируется из пищеварительного тракта и вследствие этого имеет неполный, нерегулярный и часто неодинаковый у различных индивидуумов биологический потенциал.

Для улучшения профиля растворения фенофибрата и его биологического потенциала и снижения, таким образом, вводимой дозы было бы целесообразно увеличить его растворение таким образом, чтобы оно могло достигнуть уровня, близкого к 100%.

Кроме того, для удобства пациента целесообразно разработать галеновую форму, требующую лишь одного приема в день, при котором обесценивался бы такой же эффект, как и эффект, достигаемый при многократных приемах.

Способ, имеющий целью повышение биологического потенциала фенофибрата, описан в патенте EP-A-0 330 532. В этом патенте описывается действие сомикронизации фенофибрата с поверхностно-активным веществом, например лаурилсульфатом натрия, для повышения растворимости фенофибрата и увеличения таким образом его биологического потенциала. В этом патенте указывается, что сомикронизация фенофибрата с твердым поверхностно-активным веществом позволяет повысить биологический потенциал фенофибрата намного более эффективно, чем в случае добавки поверхностно-активного вещества, либо микронизации одного фенофибрата, либо тонкого перемешивания фенофибрата и поверхностно-активного вещества после их отдельной микронизации. Используемая методика растворения является обычным способом с использованием вращающейся лопасти (Европейская Фармакопея): кинетика растворения вещества измеряется в фиксированном объеме среды растворения, перемешиваемым с помощью стандартного устройства; испытания проводились также с

альтернативным способом Европейской Фармакопеи, а именно по методу камеры с постоянным потоком.

Этот способ по патенту EP-A-0 330 532 приводит к получению новой галеновой формы, при которой активное начало, сомикронизированное с твердым поверхностно-активным веществом, характеризуется более высоким растворением фенофибрата, т.е. более высоким биологическим потенциалом, что обеспечивает при равной эффективности снижение суточной дозы медикамента: соответственно 67 мг и 200 мг вместо 100 мг и 300 мг.

Однако способ получения по этому патенту не в полной мере удовлетворяет требованиям, поскольку он не обеспечивает полный биологический потенциал активного начала, и имеет несколько недостатков. Способ сомикронизации фенофибрата с твердым поверхностно-активным веществом конечно увеличивает растворение активного начала, но это растворение остается неполным.

Таким образом, существует потребность в повышении биологического потенциала фенофибрата для достижения за очень короткое время уровня, близкого к 100% (или во всяком случае выше следующих пределов: 10% за 5 минут, 20% за 10 минут, 50% за 20 минут и 75% за 30 минут в среде, образованной 1200 мл воды, в которую добавлено 2% Полисорбата 80, или 1000 мл воды, в которую добавлен 0,025 молярный лаурилсульфат натрия, при скорости вращения лопасти 75 об/мин), даже при использовании сред растворения с низким содержанием поверхностно-активного вещества.

Заявитель неожиданно обнаружил, что возможно решить эту проблему посредством нового способа получения фармацевтической композиции путем напыления суспензии активного начала на инертную водорастворимую основу. Настоящее изобретение касается также полученных таким образом фармацевтических композиций.

Уже известно применение такого полимера, как поливинилпирролидон для изготовления таблеток в количестве порядка 0,5-5 весовых %, максимум, 10 весовых %. В этом случае поливинилпирролидон используется в качестве связующего вещества. Также известно использование такого полимера, как гидроксиметилпропилметилцеллюлоза в качестве связующего вещества для гранулирования. Так, в EP-A-0 519 144 описаны гранулы слаборастворимого вещества омепразола, которые получают напылением в грануляторе кипящего слоя дисперсии или суспензии активного начала в растворе, содержащем названный полимер, на инертные гранулы. Однако, здесь также полимер (ПМЦ и ПЦ) используется лишь в качестве связующего вещества для гранулирования в количестве около 50 весовых % от веса активного начала, что с учетом наличия инертных гранул большого размера (около 700 мкм) и общего конечного количества приводит к очень низким конечным содержаниям активного начала и полимера, порядка всего лишь нескольких %

от веса конечной покрытой гранулы. Наконец, отмечают, что размер инертных гранул в этом документе достаточно высокий, что в случае фенофибрата привело бы к слишком большому конечному объему состава, что было бы неудобно для перорального введения.

Также известно применение такого полимера, как поливинилпирролидон для изготовления "твердых дисперсий", получаемых обычно посредством соосаждения, соплавления или смешивания в жидкой фазе с последующей сушкой. В этом случае речь идет о закреплении активного начала в отдельных микрочастицах на поливинилпирролидоне, что предотвращает проблемы, связанные с плохой смачиваемостью твердого вещества и реагломерацией частиц. В статье "Stable Solid Dispersion System Against Humidity", Kuchiki и др., Yakuzaijaku, 44, №1, 31-37 (1984) описан такой способ получения твердых дисперсий с использованием поливинилпирролидона. Количества ПВП при этом здесь очень высокие, а отношение активного начала к ПВП составляет от 1/1 до 1/20. В этом случае, однако, отсутствует инертная основа.

Еще известна из документа WO-A-96 01621 композиция отсроченного действия, включающая инертное ядро (во всех примерах - двуокис кремния), покрытое слоем, содержащим активное начало в смеси с гидрофильным полимером, при этом весовое отношение активное начало/полимер составляет от 10/1 до 1/2, а весовое отношение активное начало/инертное ядро составляет от 5/1 до 1/2, с наружным слоем для обеспечения отсроченного действия. Такие композиции могут быть таблетированы. Гидрофильный полимер может быть поливинилпирролидоном. В этом документе описывается также способ получения такой композиции; например, в грануляторе кипящего слоя напыляют дисперсию активного начала в растворе полимера на инертные ядра. В этом документе речь идет только о композициях отсроченного действия. Техническая задача, которая должна быть решена по этому документу, заключается в сжатии без повреждения для наружного слоя, обеспечивающего отсроченное действие.

Однако нигде в уровне техники не описано настоящее изобретение.

Так, настоящее изобретение дает фенофибратную композицию мгновенного высвобождения, включающую:

(а) водорастворимую инертную основу, покрытую по меньшей мере одним слоем, содержащим фенофибрат в микронизированном виде с размером частиц менее 20 мкм, гидрофильный полимер и, при необходимости, поверхностно-активное вещество, причем названный гидрофильный полимер составляет по меньшей мере 20 весовых % от веса элемента а);

и
(b) при необходимости, одну или несколько наружных фаз или слоев.

По одному варианту осуществления вместе с фенофибратом и гидрофильным полимером присутствует поверхностно-активное вещество.

Изобретение дает также композицию, включающую фенофибрат с растворимостью

по меньшей мере 10% за 5 минут, 20% за 10 минут, 50% за 20 минут и 75% за 30 минут, при измерении в соответствии с методикой вращающейся лопасти со скоростью 75 об/мин по Европейской Фармакопее в среде растворения, образованной водой и 2 весовыми % полисорбата 80 или среде растворения, образованной водой и 0,025 М лаурилсульфата натрия.

Предметом изобретения является также способ получения фармацевтической композиции по изобретению, включающий следующие стадии:

(а) получение суспензии фенофибрата в микронизированном виде с размером частиц менее 20 мкм в растворе гидрофильного полимера и, при необходимости, поверхностно-активного вещества;

(b) нанесение суспензии стадии (а) на водорастворимую инертную основу;

(с) при необходимости покрытие полученных таким образом гранул одной или несколькими фазами или слоями.

Стадия (b) предпочтительно осуществляется в грануляторе кипящего слоя.

Способ может включать стадию прессования продуктов, получаемых на стадии (b) или (с), с дополнительными эксципиентами или без них.

Предметом изобретения является также суспензия фенофибрата в микронизированном виде с размером частиц менее 20 мкм в растворе гидрофильного полимера и, при необходимости, поверхностно-активного вещества.

Настоящее изобретение более подробно описывается в приводимом ниже описании со ссылкой на прилагаемые чертежи, на которых:

- фиг. 1 представляет собой графическое изображение сравнительного исследования профиля растворения композиции по настоящему изобретению и профиля растворения Липантила (Lipantyl®) 200 М;

- фиг. 2 - графическое изображение сравнительного исследования профиля растворения композиции по настоящему изобретению и профиля растворения фармацевтической продукции, имеющейся на немецком рынке.

В рамках настоящего изобретения под выражением "в микронизированном виде" подразумевают вещество в виде частиц, при этом размер частиц ниже или равен приблизительно 20 мкм.

Преимущественно этот размер ниже или равен 10 мкм.

В рамках настоящего изобретения под "водорастворимой инертной основой" подразумевают любой эксципиент, обычно гидрофильный, фармацевтически инертный, кристаллический или аморфный, в виде частиц, не приводящий к химической реакции в используемых рабочих условиях и растворимый в водной среде, в частности в среде желудочного сока. Примерами таких эксципиентов являются производные сахаров, такие как лактоза, сахароза, гидролизованый крахмал (мальтодекстрин) и т.д. Подходят также и смеси. Размер отдельной частицы водорастворимой инертной основы может составлять, например, 50-500 мкм.

В рамках настоящего изобретения под "гидрофильным полимером" подразумевают

любое вещество с высокой молекулярной массой (например, выше 300), имеющее достаточное сродство с водой для растворения в ней или образования в ней геля. Примерами таких полимеров являются поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, желатин и т.д. Подходят также смеси полимеров.

Предпочтительным гидрофильным полимером является поливинилпирролидон (ПВП). Используемый в рамках настоящего изобретения ПВП имеет, например, молекулярную массу от 10000 до 100000, предпочтительно, например, от 20000 до 55000.

Используемый в рамках настоящего изобретения термин "поверхностно-активное вещество" используется в традиционном смысле. Может использоваться любое поверхностно-активное вещество, амфотерное, неионное, катионное или анионное. Примерами таких поверхностно-активных веществ являются: натрийлаурилсульфат, моноолеат, монолаурат, монопальмитат, моностеарат или другой сложный полиоксиэтиленовый эфир сорбитана, диоктилсульфосукцинат натрия (ДОСС), лецитин, октадециловый спирт, цетооктадециловый спирт, холестерин, полиоксиэтиленовое касторовое масло, полиоксиэтиленовые глицериды жирных кислот, roloxamer® и т.д. Подходят также и смеси поверхностно-активных веществ.

Предпочтительным поверхностно-активным веществом является лаурилсульфат натрия, который может сомикронизироваться с фенофибратом.

Композиции по изобретению могут, кроме того, содержать любой эксципиент, традиционно используемый в фармацевтической области и химически совместимый с активным началом, такой как связующие вещества, наполнители, пигменты, дезинтеграторы, смазывающие вещества, смачиватели, буферы и т.д. В качестве примера таких эксципиентов, которые могут использоваться в настоящем изобретении, можно привести: микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, крахмал коллоидальный двуоксид кремния, тальк, сложные глицериновые эфиры, стеарилфумарат натрия, диоксид титана, стеарат магния, стеариновую кислоту, сетчатый поливинилпирролидон (AC DI SOL®), карбоксиметилкрахмал (Explotab®, Primojel®), гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, желатин и т.д.

В рамках настоящего изобретения под "наружной фазой или слоем" подразумевают любое покрытие на элементе (а) с активным началом (образующее "ядро"). Действительно, может оказаться важным иметь одну или несколько фаз или слоев над покрытым ядром. Так, по изобретению отдельное ядро покрывают одним слоем, но также и несколько ядер в одной фазе, как в случае таблеток, полученных из "ядер", смешанных с одной фазой. В рамках настоящего изобретения под "наружной фазой или слоем" не подразумевают покрытия, обеспечивающие отсроченное

действие композиции.

Этот наружный слой включает традиционные эксципиенты.

Можно также нанести слой, включающий добавки для изготовления таблеток. По этому варианту осуществления изобретения наружный слой включает дезинтегратор и, например, смазывающее вещество; покрытые и смешанные таким образом гранулы могут при этом легко таблетироваться и легко дезинтегрируются в воде.

Композиции по настоящему изобретению включают обычно, по отношению к общему весу композиции без наружной фазы или слоя, водорастворимую инертную основу, составляющую 10-80 весовых %, предпочтительно 20-50 весовых %, при этом фенофибрат составляет 5-50 весовых %, предпочтительно 20-45 весовых %, гидрофильный полимер составляет 20-60 весовых %, предпочтительно 25-45 весовых %, поверхностно-активное вещество составляет 0-10 весовых %, предпочтительно 0,1-3 весовых %.

Наружный слой или фаза, если он имеется, может составлять до 80 весовых % от общего веса, предпочтительно до 50 весовых %.

Гидрофильный полимер присутствует предпочтительно в количестве более 25 весовых % по отношению к весу элемента а).

Весовое отношение фенофибрат/гидрофильный полимер может составлять, например, от 1/10 до 4/1, предпочтительно, например, от 1/2 до 2/1.

При использовании поверхностно-активного вещества весовое отношение поверхностно-активное вещество/гидрофильный полимер может составлять, например, от 1/500 до 1/10, предпочтительно, например, от 1/100 до 5/100.

По одному варианту осуществления композиция по настоящему изобретению представлена в виде таблеток.

Такая таблетка преимущественно получается сжатием элементов (а) в виде гранул с наружной фазой.

По другому варианту осуществления композиция по настоящему изобретению имеет вид гранул, заключенных в капсулу, например, из желатина или в пакетик.

Композиции по настоящему изобретению особенно подходят для перорального введения активных начал.

Композицию по настоящему изобретению получают по новому способу, включающему напыление на инертные ядра суспензии активного начала в микронизированном виде в растворе гидрофильного полимера и, при необходимости, поверхностно-активного вещества.

В случае присутствия поверхностно-активного вещества активное начало может сомикронизироваться с поверхностно-активным веществом. Преимущественно используют способ согласно документу EP-A-0 330 532.

Способ по изобретению заключается в использовании принципа технологии гранулирования в кипящем слое, но со специальными исходными продуктами, в целях получения улучшенного профиля растворения и, следовательно, повышенного биологического потенциала. В частности, в

изобретении используется суспензия активного начала, микронизированного в растворе гидрофильного полимера и при необходимости поверхностно-активного вещества.

Технология гранулирования в кипящем слое широко используется в фармацевтической промышленности для получения желатинозных капсул или таблеток. Традиционно, по известному способу порошок или смесь порошков (активное начало + эксципиент) суспендируются в кипящем слое в грануляторе, а раствор, содержащий вяжущее и, при необходимости, поверхностно-активное вещество, распыляется на этом слое для образования гранул. Способ грануляции в кипящем слое хорошо известен специалисту, который может обратиться к приведенным источникам, например, к работе "Die Tablette", Ritschel, Ed. Cantor Aulendorf, стр. 211-212.

Изобретение, как было указано, включает напыление на инертную основу суспензии активного начала, микронизированного с гидрофильным полимером. После завершения грануляции образовавшаяся гранула состоит из изолированных (или возможно агломерированных между собой посредством раствора для распыления) кристаллов, например лактозы, и частиц активного начала и ПВП, нанесенных на поверхность кристаллов. Гранула может также быть образована покрытыми агломерированными между собой кристаллами или даже таким агломератом, в свою очередь покрытым.

Композиции по изобретению можно также получать по другим способам, например, напылением раствора микронизированного активного начала на водорастворимую инертную основу.

Полученные таким образом гранулы могут, в случае надобности, быть покрыты наружным слоем или таблетированы либо образовывать агломераты.

Наружный слой или слои наносятся посредством традиционных способов покрытия, таких как чановое покрытие или покрытие в кипящем слое.

Когда полученная гранула (впоследствии покрываемая или нет) прессуется для образования таблетки, эта стадия может осуществляться посредством любого подходящего традиционного способа, например, с помощью таблетировочной машины возвратно-поступательного или вращательного действия.

Важным исходным продуктом является суспензия активного начала. Эту суспензию получают суспендированием микронизированного активного начала в растворе, содержащем гидрофильный полимер и, при необходимости, поверхностно-активное вещество, растворенные в растворителе. При использовании поверхностно-активного вещества оно растворяется в растворителе (химический стакан + магнитный смеситель или лопастный смеситель). После этого гидрофильный полимер (ПВП) диспергируется при перемешивании в полученном перед этим растворе. В зависимости от растворимости полимера он растворяется в растворе или образует более

или менее густой гель или суспензию. Продолжая перемешивание, микронизированное активное начало диспергируют сверху в полученном перед этим растворе или суспензии для образования однородной суспензии. Возможно поменять порядок этих стадий. Используемый растворитель может быть водным или органическим (например, этанол). Используют, например, деминерализованную воду.

Концентрация активного начала в суспензии составляет порядка 1-40 весовых %, предпочтительно 10-25%.

Концентрация гидрофильного полимера в суспензии составляет 5-40 весовых %, предпочтительно 10-25%.

Концентрация поверхностно-активного вещества в суспензии составляет 0-10 весовых %, предпочтительно менее 5%.

Предметом изобретения является также эта новая суспензия.

Не желая быть связанным теорией, заявитель считает, что этот новый способ посредством использования суспензии активного начала, микронизированного в растворе гидрофильного полимера, позволяет получить новую композицию, в которой активное начало находится в неперееагломерированном виде.

Приводимые ниже примеры иллюстрируют изобретение, не ограничивая его.

ПРИМЕР 1

Получение фармацевтической композиции фенофибрата по изобретению

Получают композицию, содержащую в качестве элемента а) микронизированный фенофибрат, Plasdone®, Capsulac® и лаурилсульфат натрия.

Микронизированный фенофибрат имеет крупность частиц около 5 мкм, измеренную с помощью счетчика Култера (Coulter).

Plasdone K25® соответствует поливинилпирролидону ПВП ИСП, а Capsulac 60 (MEGGLE) соответствует моногидрату лактозы с крупными кристаллами (размер частиц от 100 до 400 мкм).

Лаурилсульфат натрия (7 г) растворяется в воде (деминерализованная вода, 1750 г), микронизированный фенофибрат (350 г) переводится в суспензию в полученной смеси (например, с помощью винтового смесителя со скоростью 300 об/мин, в течение 10 минут, затем с помощью смесителя Ultra Turrax со скоростью 10 000 об/мин, в течение 10 минут). После чего добавляют при перемешивании ПВП (350 г), при этом перемешивание (винтовой смеситель) продолжают до растворения этого последнего (30 минут). Все пропускается через сито (размер 350 мкм) для удаления возможных агломератов.

Отдельно лактозу (400 г) переводят в суспензию в грануляторе воздушного кипящего слоя (тип Glatt GPCG1 - Top Spray или подобный) и нагревают до 40°C.

Суспензию фенофибрата напыляют на лактозу. Эта стадия осуществляется в следующих условиях: давление распыления 2,1 бар; расход воздуха 70 м³/ч; температура подвода воздуха 45°C; температура отвода 33 °C; температура продукта 34 °C; продолжительность распыления 3 ч.

Полученная таким образом гранула может быть помещена в желатинозные капсулы или

таблетирована. Может быть использован любой подходящий традиционный способ получения таких галеновых форм.

Для таблетирования добавляют к 191 г полученных гранул (например, с помощью смесителя типа смесительного агрегата, планетарного смесителя или вращающегося смесителя) наружную фазу, имеющую следующий состав:

- 56 г Polyplasdone XL® (сетчатый поливинилпирролидон, ИСП, как описанный фармакопеей US "USP - NF" под названием кроссповидон, средний MW>1000000);
- 88 г Avicel® PH200 (микрористаллическая целлюлоза);
- 3,5 г стеарилфумарата натрия (Mendell, USA); и
- 2 г Aerosil® 200 (коллоидный двуоксид кремния).

Сетчатый поливинилпирролидон, микрористаллическая целлюлоза, стеарилфумарат натрия и коллоидный двуоксид кремния являются соответственно дезинтегратором, вяжущим, смазывающим веществом и регулятором текучести.

Получение таблетки может осуществляться на таблетировочных машинах возвратно-поступательного действия (например, Korsch Eko) или вращательной таблетировочной машине (например, Fette Perfecta 2).

Таким образом, получают таблетки, имеющие следующий состав, мг:

- элемент (а):
- Микронизированный фенофибрат 100,0
- ПВП 100,0
- Лактоза 114,3
- Лаурилсульфат натрия 2,0
- наружная фаза (или слой):
- Сетчатый ПВП 92,7
- Микрористаллическая целлюлоза 145,7
- Стеарилфумарат натрия 5,8
- Коллоидный двуоксид кремния 3,3

ПРИМЕР 2

Растворение композиции по изобретению и известной композиции

а) Среда растворения и протокол для измерения растворения.

Выбирают среду растворения, которая является дискриминантной, т.е. два продукта, имеющие сильно отличающиеся профили растворения в желудочном соке, будут иметь сильно отличающиеся кривые растворения.

С этой целью используют водную среду, содержащую поверхностно-активное вещество, а именно Полисорбат 80 (полиэтиленированный моноолеат сорбитана). Это поверхностно-активное вещество легко найти у многих поставщиков, оно является предметом монографии в фармакопеех и легко в применении (жидкий растворимый в воде продукт). Прочие поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия, также могут использоваться.

Применяют метод вращающейся лопасти (Европейская Фармакопея) в следующих условиях: объем среды 1200 мл; температура среды 37°C; скорость вращения лопасти 75 об/мин; пробоотборы - каждые 2,5 минуты. Определение растворенного количества осуществляют посредством спектрофотометрии. Испытания повторяют шестикратно.

б) Результаты

Композиция по изобретению содержится в двух таблетках с дозой около 100 мг фенофибрата, полученных в соответствии с примером 1.

Известная композиция состоит из Липантила (Lipanthyl®) 200 M (Laboratoires Fournier) с дозой 200 мг фенофибрата (соответствующего желатинозным капсулам по 200 мг фенофибрата, сомикронизированного с лаурилсульфатом натрия и содержащего лактозу, прежелатинизированный крахмал, сетчатый поливинилпирролидон и стеарат магния, в соответствии с патентом EP-A-0 330 532).

Полученные результаты представлены графически на фиг.1, на которой указан процент растворения, а в скобках - отмечаемое стандартное отклонение.

Эти результаты ясно показывают, что композиции по настоящему изобретению имеют профиль растворения, заметно более высокий, чем у известных композиций.

Эти результаты также ясно показывают, что с композициями по изобретению отмечаемое стандартное отклонение значительно более низкое, чем у известных композиций.

ПРИМЕР 3

Исследование биологического потенциала композиций по настоящему изобретению и известных композиций

Проводилось испытание на биологический потенциал на здоровых добровольцах.

Тестировали следующие композиции:

- композиция по изобретению: желатинозные капсулы, содержащие гранулы, полученные по примеру 1 и содержащие дозу 200 мг фенофибрата,

- первая известная композиция: Lipanthyl® 200 M (Laboratoires Fournier) с дозой 200 мг фенофибрата, как в предыдущем примере,

- вторая известная композиция: Secalip® в желатинозных капсулах (300 мг фенофибрата в виде 3 желатинозных капсул со 100 мг).

Исследование проводили на 6 здоровых добровольцах, получавших одинаковую дозу фенофибрата с перерывом минимум 6 дней между приемами. Пробы для фармакокинетического анализа собирают после каждого приема по времени: 0,5; 1 ч; 2 ч; 3 ч; 4 ч; 5 ч; 6 ч; 8 ч; 10 ч; 12 ч; 24 ч; 36 ч; 48 ч; 72 ч и 96 ч после приема лекарства. Содержание фенофибратной кислоты в плазме измеряется на каждой пробе.

Полученные результаты приведены в нижеследующей таблице:

Вещество	Доза (мг)	Смакс. (мкг/мл)	tмакс. (ч)	t1/2 (ч)	AUC 0-t (мкг/ч/мл)	AUC 0-∞ (мкг/ч/мл)
Изобретение	200	5,4	6	23	148	162
Secalip® 100	3x100	1,1	25	39	53	56
Lipanthyl® 200M	200	1,6	8,3	41	71	92

Смакс.: максимальная концентрация плазмы.

tмакс.: время, необходимое для достижения Смакс.

t^{1/2}: период полураспада плазмы.

AUC 0-t: площадь под кривой от 0 до t.

AUC 0: площадь под кривой от 0 до ∞.

Эти результаты четко показывают, что композиции по настоящему изобретению, имеющие лучший профиль растворения по сравнению с известными композициями, обеспечивают значительно более высокий биологический потенциал активного начала,

чем получаемый в случае известных композиций.

ПРИМЕР 4

Сравнение профиля растворения композиций по изобретению с профилем растворения продуктов, имеющих в настоящее время на рынке Германии

На рынке Германии можно найти формы фенофибрата мгновенного действия или пролонгированного действия. Как во Франции, формы с 100 и 300 мг (традиционные) сосуществуют с формами с 67 и 200 мг (с повышенным биоапасом по сведениям из патента EP-A-0 330 532).

Это следующие продукты:

Фенофибрат - Рациофарм; Рациофарм - Ульм;

Желатинозные капсулы;

Композиция: Фенофибрат 100 мг;

Экципиенты: лактоза, кукурузный крахмал, стеарат магния, краситель E 171, желатин.

Дурафенат; Дурахеми - Вольфратхаузен;

Желатинозные капсулы;

Композиция: Фенофибрат 100 мг;

Экципиент: лактоза, кукурузный крахмал, стеарат магния, краситель E 171, желатин.

Нормалип про; Кнолл - Людвигсхаффен;

Желатинозные капсулы;

Композиция: Фенофибрат 200 мг;

Экципиенты: Кросповидон, желатин, моногидрат лактозы, стеарат магния, кукурузный крахмал, лаурилсульфат натрия, красители E 132 и E 171.

Проводят сравнение между:

- таблеткой по изобретению, полученной по примеру 1 (2x100 мг);

- Normalip pro® (200 мг);

- Lipanthyl® 200 M (200 мг) (по предыдущему примеру);

- Фенофибратом Ratiopharm® (2x100 мг);

- Дурафенатом® (2x100 мг).

Тесты проводятся в тех же условиях, что и в предыдущих примерах. Результаты приведены на фиг.2.

Эти результаты четко показывают, что композиции по изобретению имеют значительно более высокое растворение по сравнению с известными композициями.

Естественно, настоящее изобретение не ограничивается описанными вариантами осуществления, а пригодно для многих вариантов, легко доступных специалисту.

Формула изобретения:

1. Фармацевтическая композиция фенофибрата немедленного высвобождения для перорального введения, содержащая гранулы, состоящие из изолированных или агломерированных между собой частиц водорастворимой инертной основы, связанных с частицами микронизированного фенофибрата с размером частиц менее 20 мкм в смеси с гидрофильным полимером, нанесенным на поверхность частиц водорастворимой инертной основы, причем указанные гранулы могут иметь одну или несколько внешних фаз или слоев или могут быть агломерированными.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что микронизированный фенофибрат диспергирован в гидрофильном полимере с образованием одного или нескольких слоев на частицах водорастворимой инертной основы.

3. Композиция по п.1 или 2, в которой

фенофибрат обладает размером частиц, меньшим или равным 10 мкм.

4. Композиция по одному из пп.1-3, в которой фенофибрат присутствует в количестве от 5 до 50 мас. %.

5. Композиция по п.4, в которой фенофибрат присутствует в количестве от 20 до 45 мас. %.

6. Композиция по одному из пп.1-5, в которой гидрофильный полимер выбран из поливинилпирролидона, поливинилового спирта, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, желатина и их смесей.

7. Композиция по п.6, в которой гидрофильным полимером является поливинилпирролидон.

8. Композиция по п.6 или 7, в которой гидрофильный полимер составляет от 20 до 60 мас. %.

9. Композиция по п.6 или 7, в которой гидрофильный полимер присутствует в количестве более 25 мас. %.

10. Композиция по п.8 или 9, в которой гидрофильный полимер составляет от 25 до 45 мас. %.

11. Композиция по одному из пп.1-10, в которой весовое отношение фенофибрата/гидрофильный полимер лежит в пределах от 1/10 до 4/1.

12. Композиция по п.11, в которой весовое отношение фенофибрата/гидрофильный полимер лежит в пределах от 1/2 до 2/1.

13. Композиция по одному из пп.1-12, в которой водорастворимой инертной основой является гидролизованное производное сахара или крахмала, или их смеси.

14. Композиция по одному из пп.1-13, в которой водорастворимой инертной основой является лактоза.

15. Композиция по одному из пп.1-14, в которой водорастворимая инертная основа обладает размером индивидуальных частиц в пределах от 50 до 500 мкм.

16. Композиция по п.15, в которой водорастворимой инертной основой является лактоза, обладающая размером индивидуальных частиц в пределах от 100 до 400 мкм.

17. Композиция по одному из пп.1-16, в которой водорастворимая инертная основа составляет от 10 до 75 мас. %.

18. Композиция по п.17, в которой водорастворимая инертная основа составляет от 20 до 50 мас. %.

19. Композиция по одному из пп.1-18, содержащая дополнительно поверхностно-активное вещество.

20. Композиция по п.19, в которой поверхностно-активное вещество выбрано из следующих веществ: лаурилсульфат натрия, моноолеат, монолаурат, монопальмитат, моностеарат или какой-либо другой полиоксиэтиленированный сложный эфир сорбита, диоктилсульфосукцинат натрия (SDOS), лецитин, стеариловый спирт, кетостеариловый спирт, холестерин, полиоксиэтиленированное касторовое масло, полиоксиэтиленированные глицериды жирных кислот, полоксамер и их смеси.

21. Композиция по п.19 или 20, в которой поверхностно-активным веществом является лаурилсульфат натрия.

22. Композиция по одному из пп.19-21, в

которой фенофибрат и поверхностно-активное вещество сомикронизированы.

23. Композиция по одному из пп.19-22, в которой поверхностно-активное вещество составляет до 10 мас. %.

24. Композиция по п.23, в которой поверхностно-активное вещество составляет от 0,1 до 3 мас. %.

25. Композиция по одному из пп.19-24, в которой весовое отношение поверхностно-активное вещество/гидрофильный полимер лежит в пределах от 1/500 до 1/10.

26. Композиция по п.25, в которой весовое отношение поверхностно-активное вещество/гидрофильный полимер лежит в пределах от 1/100 до 5/100.

27. Композиция по одному из пп.1-26 в форме таблеток.

28. Композиция по одному из пп.1-26 в

форме гранул в желатиновой капсуле.

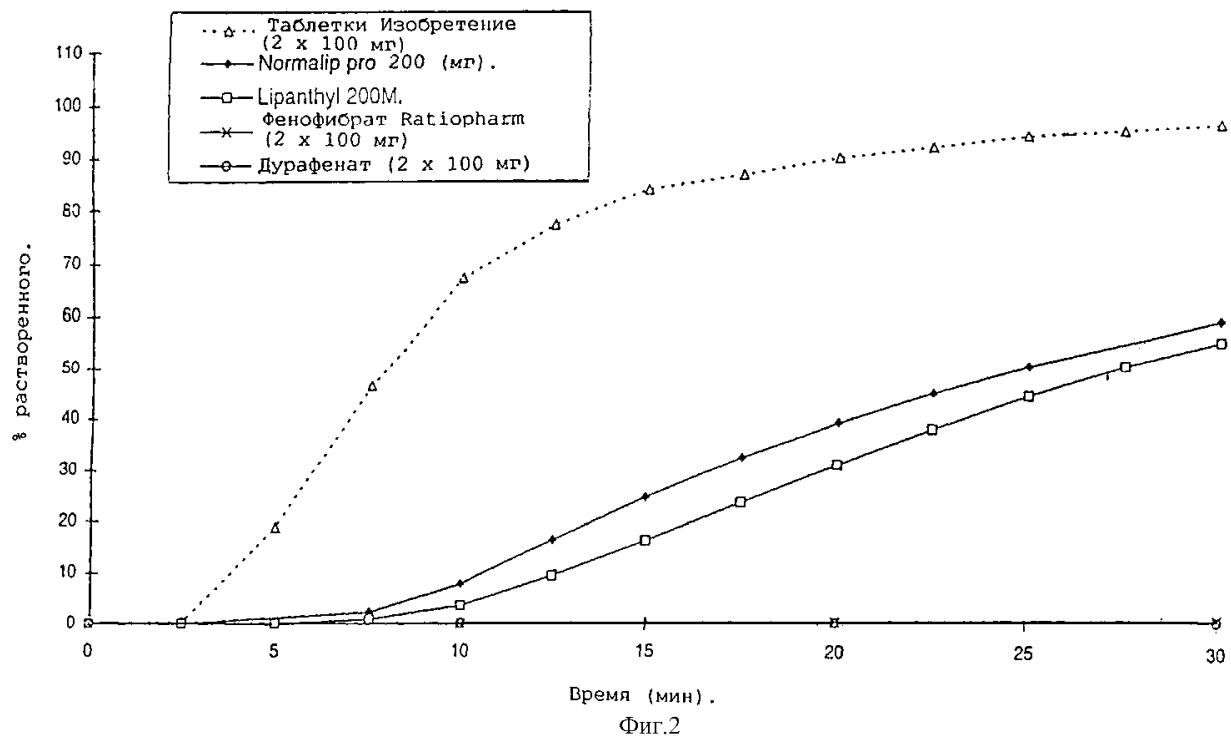
29. Способ приготовления фармацевтической композиции по любому из предыдущих пунктов, включающий стадии (а) приготовления суспензии фенофибрата в микронизированной форме с размером частиц менее 20 мкм в растворе гидрофильного полимера, возможно содержащего поверхностно-активное вещество; (b) нанесения суспензии стадии (а) на водорастворимую инертную основу; (с) покрытия, в случае необходимости, полученных таким образом гранул одной или несколькими фазами или слоями.

30. Способ по п.29, в котором стадию (b) осуществляют в грануляторе с псевдооживленным слоем.

31. Способ по п.29 или 30, включающий стадию прессования продуктов, полученных в стадии (b) или (с).

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

RU 2238089 C2



RU 2238089 C2