



(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl.: A 61 K 31/235 A 61 K 9/54

(21) Patentansøgning nr: PA 1987 04118

(22) Indleveringsdag: 1987-08-07

(24) Løbedag: 1987-08-07

(41) Alm. tilgængelig: 1988-02-09

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 2005-04-18

(30) Prioritet: 1986-08-08 FR 8611540

(73) Patenthaver: Ethypharm, 21 rue Saint-Mathieu, Zone Industrielle, 78550 Houdan, Frankrig

(72) Opfinder: Jean-Francois Boyer, 73, rue des Jeux de Billes, 78550 Houdan, Frankrig

(74) Fuldmægtig: Zacco Denmark A/S, Hans Bekkevolds Allé 7, 2900 Hellerup, Danmark

(54) Benævnelse: Lægemiddel på basis af fenofibrat samt fremgangsmåde til fremstilling heraf

(56) Fremdragne publikationer:
Ingen

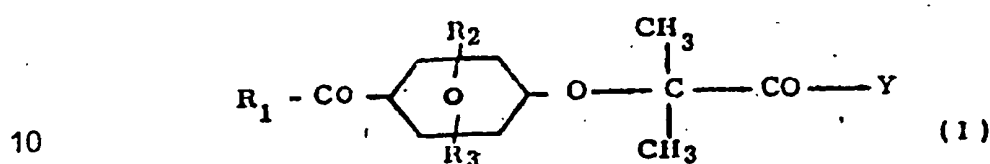
(57) Sammendrag:

Et lægemiddel på basis af fenofibrat (isopropyl-(4-chlorbenzoyl)-phenoxyisobutyrat og derivater deraf) består af granuler, der hver omfatter en inert kerne, fortrinsvis af en sukkerart og/eller stivelse, et lag baseret på fenofibrat og et beskyttende lag. Det på fenofibrat baserede lag består af krystallinske mikropartikler med dimensioner under 30 µm, fortrinsvis under 10 µm.

Med det omhandlede lægemiddel opnås en væsentligt forbedret og mere ensartet absorption af fenofibrat i tarmsystemet.

Den foreliggende opfindelse angår et lægemiddel på basis af fenofibrat samt en fremgangsmåde til fremstilling af et sådant lægemiddel.

Som bekendt er fenofibrat identisk med isopropyl-p-(4-chlorbenzoyl)-phenoxyisobutyrat. I nærværende beskrivelse anvendes udtrykket "fenofibrat og dets derivater" om forbindelser, der har den almene formel



hvor

R_1 er en phenylgruppe, der eventuelt er substitueret med en eller flere grupper valgt blandt $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ og halogen, især fluor, chlor eller brom,

R_2 og R_3 hver for sig betegner hydrogen, halogen (fortrinsvis fluor, chlor eller brom), alkyl eller alkoxy med 1-5 carbonatomer eller en af grupperne $-\text{CF}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SOCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ eller $-\text{OH}$, og

20

Y er en af grupperne $-\text{OH}$, lavere alkoxy, fortrinsvis C_1 - C_4 -alkoxy, $-\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ eller $-\text{O-alkyl- NR}_4\text{R}_5$, hvor alkylendelen fortrinsvis indeholder 2-6 carbonatomer, og hvor R_4 og R_5 er ens eller forskellige og hver især betegner hydrogen eller en af de følgende grupper: C_1 - C_5 -alkyl, C_3 - C_7 (fortrinsvis C_5 - C_6) cycloalkyl, aryl eller aryl, der eventuelt er substitueret på den aromatiske del med en eller flere halogen-, methyl- eller $-\text{CF}_3$ -grupper. R_4 og R_5 kan også, sammen med nitrogenatomet, hvortil de er knyttet, udgøre en af de følgende grupper: enten en n-heterocycliskgruppe med 5-7 led, som kan omfatte et andet heteroatom valgt blandt N, O og S, og som kan være

25

30 substitueret, eller en amidgruppe afledt af lysin eller cystein.

Naturligvis dækker udtrykket "fenofibrat og dets derivater" også de salte, som kan opnås ud fra forbindelser med formel I ved tilsætning af farmaceutisk acceptable syrer.

- 5 Fenofibrat benyttes til behandling af endogen hyperlipidæmi, hypercholesterolæmi og hypertriglyceridæmi hos voksne. Hos en voksen patient, som behandles med 300-400 mg fenofibrat pr. dag, kan der således observeres en 20-25 % reduktion i kolesterolæmi og en 40-50 % reduktion i triglyceridæmi.
- 10 Den uomdannede substans genfindes ikke i plasma. Den vigtigste plasma-metabolit er fenofibrinsyre.

Som gennemsnit opnås den maksimale plasmakoncentration 5 timer efter indtagelse af lægemidlet. Den gennemsnitlige plasmakoncentration er omkring 50 mikrogram/ml ved en dosering på 300 mg fenofibrat pr. dag. Dette niveau er stabilt igennem en kontinuerlig behandling.

15

Fenofibrinsyre binder sig kraftigt til albumin i plasma og er i stand til at fortrænge antivitaminerne K fra proteinernes bindingssteder og potentielt ses anti-koagulerende virkning.

20

Den biologiske halvtid af fenofibrinsyre i plasma er omkring 20 timer.

Under disse omstændigheder er det klart, at det ikke er nødvendigt at indtage forbindelsen mere end en gang om dagen.

25

Således har international patentansøgning nr. WO 82/01649 allerede beskæftiget sig med sammen med doseringen at reducere antallet af indgivelser af fenofibrat ved hjælp af en ny form af det tilsvarende lægemiddel. Til dette formål har anvendes der granuler på fenofibrat-basis, hvilket sikrer en progressiv og forsinket afgivelse af aktivstoffet i patientens fordøjelsessystem. Granulerne udgøres hver af en neutral kerne omgivet af et første lag,

30

hvor fenofibrat er til stede i en excipient, hvilket første lag selv er beklædt med et yderligere beskyttelseslag.

5 Det er dog sådan, at selvom denne form medfører god spredning over tid af plasmakoncentrationen, når det kun indtages én gang dagligt, så er dette resultat først og fremmest globalt.

10 Det har faktisk vist sig, at fenofibrat har en dårlig opløselighed i vandige væsker. For patienten er konsekvensen uensartet absorption – især i fordøjelseskanalen, og opfindelsen angår derfor et galenisk præparat, som indebærer en betydelig forbedring af absorptionen i fordøjelseskanalen.

15 For at forbedre denne absorption er det velkendt at anvende det aktive stof, som skal opløses, i form af et pulver, hvis partikler er meget fine. Derved tilades det faktisk at forøge den overflade betragteligt, som er til rådighed for opløsningsprocessen. F.eks. beskrives det i DE patentansøgning nr. DE-B-1 094 929, indleveret allerede i 1957, hvorledes denne fordelagtige form anvendes i forbindelse med et betragteligt antal aktivstoffer. Uden at det angives, at fenofibrat er at finde blandt disse, angives det, at det især opnås på
20 grund af granuler, der er af en beskaffenhed, som er analog med de ovenfor anførte. Sidstnævnte omfatter således et første lag, hvor partiklerne af aktivstoffet er indkapslet i et bindemiddel, som især er opløseligt i vand. Imidlertid er det anført, at partiklerne har dimensioner på mellem ca. 5 og 200 μm .

25 For så vidt angår fenofibrat viser erfaringen, at dette størrelsesområde er alt for stort. Det har faktisk vist sig at partiklerne – eller snarere mikropartiklerne, for at opnå en korrekt tilnærmelse, skulle have en dimension på under 30 μm og fortrinsvis endda i størrelsesordenen 10 μm , mikropartiklerne er fastholdt ved hjælp af et især vandopløseligt bindemiddel.

30

Nærmere bestemt angår den foreliggende opfindelse et lægemiddel på basis af fenofibrat, nærmere bestemt i form af granuler. Hver af granulerne består af en inert kerne, et lag baseret på fenofibrat samt et beskyttende lag. I laget,

der er baseret på fenofibrat, findes fenofibrat i form af krystallinske mikropartikler med dimensioner, som ikke overstiger 30 μm , og som fortrinsvis ikke overstiger 10 μm .

- 5 Yderligere præciseringer for lægemidlet vil fremgå af underkravene 2 til 5. Om end disse præciseringer angives at tilføre lægemidlet en optimal form til én indgivelse og en dosis, der er så svag så mulig, i overensstemmelse med kendte principper, fastholdes størrelsen af mikropartiklerne af fenofibrat som værende den primære lære, der uddrages af opfindelsen.

10

Den foreliggende opfindelse angår således en fremstillingsfremgangsmåde, hvormed det garanteres, at dimensionen af fenofibrat-mikropartiklerne i granulerne af det dermed tilvejebragte lægemiddel ikke overstiger 30 μm .

- 15 Ifølge den foreliggende opfindelse opnås denne struktur ved en fremgangsmåde, som omfatter et trin, hvor under man påfører et fugtigt og klæbende ydre lag på de inerte kerner, efterfulgt af et trin, hvor under man påfører fenofibrat-mikropartikler på det fugtige lag. Samtidigt afdamper man hurtigt fugtigheden med henblik på at forhindre denne i at opløse fenofibrat-
- 20 mikropartiklerne, som den fikserer til kernerne, og disse to trin gentages, indtil der er fikseret en tilstrækkelig mængde fenofibrat på kernerne.

- 25 Det fugtige og klæbrige lag kan med fordel bestå af en opløsning af en polymer i en alkohol eller af en vandig suspension af polymeren, og alkoholopløsningen kan fremstilles med alkoholer, som sædvanligvis anvendes inden for farmakologien.

- Selvom de forskellige trin i fremgangsmåden er almindeligt kendte, f.eks. beskrives de i ovennævnte tyske patentansøgning, er de hidtil hverken blevet
- 30 anvendt i forbindelse med fenofibrat eller til en så lille maksimal størrelse af mikropartikler.

Denne anvendelse kan ikke siges at være nærliggende. Ifølge opfindelsen forudsætter tilvejebringelsen af et første lag, der ikke indeholder andet end mikro-partikler af en størrelse på under 30 μm , især særdeles hurtig tørring af granulerne efter påføring af fenofibrat med en deraf følgende risiko for, at de opløses. Der findes intetsteds i den tyske ansøgning nogen angivelse af, at den hastighed, hvormed tørring finder sted, er en afgørende teknik. Dette udgør følgelig en del af det opfinderiske aspekt ved den foreliggende fremgangsmåde sammen med de karakteristiske aspekter ved det lægemiddel, som fremstilles dermed.

10

I det følgende beskrives et eksempel på fremstilling af et lægemiddel ifølge opfindelsen.

15

Inerte korn til dannelse af de inerte kerner fremstilles på kendt måde. F.eks kan hvert korn være et saccharosekrystal med en diameter på 0,3 mm. En suspension af majsstivelse sprøjtes på krystallerne, og denne suspension består af 27 vægt% majsstivelse i en varm sukkeropløsning (eksempelvis fremstillet ved at opløse 73 kg sukker i 32 kg vand: 27 kg stivelse, 73 kg sukker og 32 kg vand). Sukkeropløsningen indføres ved 50°C i en turbine, som også opvarmes til 50°C. Mængden justeres på en sådan måde, at diameteren af hvert korn stiger fra 0,3 mm til 0,6 mm, således at kornet består af ca. 75 vægt% stivelse og omkring 75 vægt% saccharose, når vandet er afdampet fra sukkeropløsningen.

20

25

Derefter bringes de inerte kerner til at rotere i en turbine, hvor de fugtes med en alkoholopløsning indeholdende 12,5 vægt% af en methacrylisk polymer (95 % alkohol). Herved bliver kornene fugtige og klæbrige. Kornene belægges herefter med et fenofibrat-pulver, som opnås ved knusning af fenofibratkrystaller, indtil der er opnået mikropartikler. Mikropartiklerne har en dimension, som ikke overstiger 30 μm . Fortrinsvis overstiger dimensionen af partiklerne ikke 10 μm . Et typisk pulver har den følgende partikelstørrelses fordeling:

30

100 %	<	30 μm
99,5 %	<	20 μm
98 %	<	10 μm
88 %	<	5 μm

5

Straks efter bliver kornene tørret meget hurtigt med henblik på at forhindre, at alkoholen får tid til at opløse fenofibratet (til dette formål ledes en luftstrøm igennem turbinen). Herved undgår man at ødelægge mikropartikelstrukturen, som frembringer et betydeligt areal til den efterfølgende absorption. En enkelt lagtykkelse af mikropartikler afsættes derefter på det klæbrige kom, hvor mikropartiklerne fikseres ved fastklæbning. Operationerne bestående af befugtning, påføring og tørring kan gennemføres i løbet af 1-2 minutter. Disse operationer, hvorunder man befugter kernen og påfører mikropartikler, gentages, indtil hele mængden af pulver, er blevet inkorporeret.

15

Endelig påføres en beskyttende belægning, eksempelvis et tyndt lag af en methacrylisk polymer, som repræsenterer omkring i vægt% af granulerne.

20

Granuler opnået på denne måde anbringes i kapsler, således at der foreligger en dosis på 250 mg fenofibrat pr. kapsel.

25

Fenofibratets lagstruktur svarer til strukturen af en svamp, idet porerne indeholder mikropartikler af fenofibrat. Svampen udgøres af en binder, som er opløselig i et vandigt medium: methacrylat eller polyvinylpyrrolidon. Når først binderen er gået i opløsning, frigøres mikropartiklerne af fenofibrat, hvorved hele deres overflade bliver tilgængelig for absorptionsprocessen i det vandige medium i tarmsystemet.

Et eksempel på en formulering er følgende:

30

fenofibrat:	400 kg
inerte korn:	110 kg
polyvinylpyrrolidon og/eller methacrylat:	20 kg

Af de sidstnævnte 20 kg benyttes omkring 5 kg til at frembringe den beskyttende kappe (omkring i % af den totale vægt), mens resten (omkring 15 kg) benyttes til at binde fenofibratmikropartiklerne, idet man temporært benytter alkohol som opløsningsmiddel.

5

Mængden af bindere bestemmes på en sådan måde, at mindst 65 % af fenofibratet frigøres i løbet af en time i et vandbaseret væskemedium.

10 Denne fraktion kan måles på følgende måde: indholdet af en kapsel anbringes i en kolbe, der indeholder 35 ml af et medium med en pH-værdi på 1,5. Kolben omrystes med 30 omdrejninger pr. minut ved 37°C. Efter omrystning i 1 time er den mængde fenofibrat, som er blevet frigjort fra det galeniske præparat ifølge opfindelsen, over 65 %.

15

Mediet har følgende sammensætning: 118 ml 1N saltsyre, 84 ml 1N natriumhydroxid samt en tilstrækkelig mængde destilleret vand til at frembringe 1000,0 ml medium. Mediet har en pH-værdi på mellem 1,45 og 1,55.

20 Lægemidlerne ifølge opfindelsen har også udvist en reducerende indvirkning på forandringer i blodkoncentrationerne, såvel inden for den samme patient som blandt forskellige patienter.

Patentkrav

1. Lægemiddel i form af granuler på basis af fenofibrat, hvor de enkelte granuler består af en inert kerne, et lag på basis af fenofibrat og et beskyttende lag, k e n d e t e g n e t ved, at fenofibratet i laget baseret på fenofibrat er til stede i form af krystallinske mikropartikler med dimensioner, der ikke overstiger 30 μm , og som fortrinsvis er under 10 μm , hvor disse mikropartikler fastholdes ved hjælp af en især vandopløselig binder.
2. Lægemiddel ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at binderen er valgt blandt methacryliske polymere, polyvinylpyrrolidon, blandinger af methacryliske polymere og polyvinylpyrrolidon, cellulosederivater og polyethylenglycoler.
3. Lægemiddel ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved at den inerte kerne har en diameter på mellem ca. 0,3 og ca. 0,6 mm og består af et materiale valgt blandt glucose, saccharose, lactose og hermed ækvivalente sukkerarter, stivelse, især majsstivelse, og blandinger heraf.
4. Lægemiddel ifølge ethvert af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved at det beskyttende lag udgør omkring 1 vægt% af hver granule og består af en substans valgt blandt methacryliske polymere, polyvinylpyrrolidon, blandingerne af methacryliske polymerer og polyvinylpyrrolidon, cellulosederivater og polyethylenglycoler.
5. Lægemiddel ifølge ethvert af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at mængden af bindere er valgt på en sådan måde, at den mængde fenofibrat, som frigives i løbet af en time i en vandig væske er mindst 65 %.
6. Fremgangsmåde til fremstilling af et lægemiddel i form af granuler ifølge ethvert af kravene 1-5, k e n d e t e g n e t ved at der frembringes et fugtigt og klæbende ydre lag på kernerne, hvorefter der påføres fenofibratmikropartikler på det fugtige lag, samtidigt med at fugten afdampes med hen-

henblik på at forhindre det fugtige lag i at opløse fenofibrat-mikropartiklerne, som fikseres til kernerne ved hjælp af det fugtige lag, og at de ovennævnte behandlinger gentages, indtil der er fikseret en tilstrækkelig mængde fenofibrat på kernerne.

5

7. Fremgangsmåde ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at det fugtige lag består af en opløsning af en polymer i en farmaceutisk acceptabel alkohol eller af en suspension af en polymer i vand.

10