

Об'єктом даного винаходу є нова фармацевтична композиція, що містить фенофібрат.

Фенофібрат рекомендується при лікуванні гіперліпідемії, гіперхолестеринемії і ендогенної гіпертригліцеридемії у дорослих людей. Обробка за допомогою 300-400мг фенофібрату на добу дозволяє знизити на 20-25% вміст холестерину і на 40-50% вміст тригліцеридів.

Головним плазматичним метаболітом фенофібрату є феофіброва кислота. Плазматичний період напіввиведення феофібрової кислоти складає величину порядку 20 годин. Максимальна концентрація цієї кислоти в плазмі досягається в середньому через п'ять годин після прийому всередину лікарського засобу. Середня концентрація цієї кислоти в плазмі складає, величину порядку 15мікрограмів/мл при дозі 300мг фенофібрату на добу. Ця кількість є стабільною протягом всього лікування.

Фенофібрат являє собою дуже мало розчинний у воді діючий початок, всмоктування якого на рівні травного тракту обмежене. Збільшення його розчинності або швидкості його сольобілізації приводить до поліпшення всмоктування в травному тракті.

Були досліджені різні методи підвищення швидкості сольобілізації фенофібрату: мікронізація діючого початку, додання поверхово-активної речовини і співмікронізація фенофібрату з поверхово-активною речовиною.

У Європейському патенті EP-256933 описуються гранули фенофібрату, в яких фенофібрат мікронізований з метою збільшення його біодоступності. Кристалічні мікрочастки фенофібрату мають розмір нижче за 50мкм. Зв'язуючим, що використовується є полівінілпіролідон. В документі пропонуються інші типи зв'язуючих, такі як метакрилові полімери, похідні целюлози і поліетиленгліколи. Описані в прикладах. Європейського патенту EP-256933 гранули отримані способом, в якому використовують органічні розчинники.

У Європейському патенті EP-330532 пропонується поліпшувати біодоступність фенофібрату шляхом його співмікронізації з поверхово-активною речовиною, такою як лаурилсульфат натрію. Продукт співмікронізації потім гранулюють мокрим способом для поліпшення текучості порошку і полегшення введення в желатинові капсули. Ця співмікронізація дозволяє досягати значного збільшення біодоступності в порівнянні з використанням фенофібрату, описаного в Європейському патенті EP-256933. Гранули, описані в Європейському патенті EP-330532, містять полівінілпіролідон як зв'язуюче.

У цьому патенті вказується, що співмікронізація фенофібрату з твердою поверхово-активною речовиною значно збільшує біодоступність фенофібрату в порівнянні з використанням поверхово-активної речовини, мікронізації або асоціації поверхово-активної речовини з мікронізованим фенофібратом.

У патенті WO-98/31361 пропонується поліпшувати біодоступність фенофібрату шляхом фіксації на інертному, носії, що диспергується у воді, мікронізованого фенофібрату, гідрофільного полімеру, у разі необхідності, поверхово-активної речовини. Гідрофільний полімер, що ідентифікується як полівінілпіролідон, складає щонайменше 20мас.% по відношенню до маси вищеописаної композиції.

Цей спосіб дозволяє збільшувати швидкість розчинення фенофібрату, а також його біодоступність. Однак, спосіб отримання згідно з цим патентом, не є повністю задовільним, оскільки він вимагає використання значної кількості полівінілпіролідону і інших ексципієнтів: У приведеному в цій заявці на патент прикладі повідомляється про композицію, що містить тільки 17,7% фенофібрату; вираженого у вигляді масового співвідношення. Слідством цього незначного масового співвідношення фенофібрату є кінцева препаративна форма дуже великого розміру, що створює незручність для введення бажаної дози фенофібрату, або вимагає введення двох таблеток.

Згідно з даним винаходом знайдено, що введення похідного целюлози, що використовується як зв'язуюче і ад'юванта сольобілізації, в композицію, що містить мікронізований фенофібрат і поверхово-активну речовину, дозволяє досягати біодоступності, перевершуючої таку композиції, що містить продукт спільної мікронізації фенофібрату і поверхово-активної речовини.

Об'єктом даного винаходу, отже, є фармацевтична композиція, що містить мікронізований фенофібрат, поверхово-активну речовину і похідне целюлози, що використовується як зв'язуюче і ад'ювант сольобілізації, переважно, гідроксипропіл етилцелюлозу (HPMC).

Композиція згідно з винаходом переважно знаходиться у вигляді желатинових капсул, що містять порошок або гранули, переважно, гранули. Ці гранули можуть бути отримані, зокрема, шляхом нанесення на нейтральні мікроіранули, методом пульверизації, водної суспензії, що містить поверхово-активну речовину, сольобілізоване похідне целюлози як зв'язуюче і мікронізований фенофібрат у вигляді суспензії, або порошку мокрим способом, згідно з яким компоненти порошку, зокрема, мікронізований фенофібрат, поверхово-активна речовина і похідне целюлози, гранулюють шляхом грануляції мокрим способом при використанні водного змочувального розчину, потім гранули висушують і калібрують.

Фармацевтична композиція згідно з даним винаходом включає високу частку фенофібрату, отже, вона може знаходитися у вигляді лікарської форми, що має розмір менше такого лікарських форм згідно з рівнем техніки, що робить композицію згідно з винаходом такою, що легко вводиться.

Кількість фенофібрату вище або дорівнює 60мас.%, переважно, вище або дорівнює 70мас.%, ще більш переважно вище або дорівнює 75мас.%, по відношенню до маси композиції.

У рамках даного винаходу, фенофібрат не піддають спільній мікронізації з поверхово-активною речовиною. Навпаки, мікронізують тільки фенофібрат, потім з'єднують з поверхово-активною речовиною і з похідним целюлози як зв'язуючим і ад'юванту сольобілізації.

Поверхово-активну речовину вибирають з твердих або рідких при кімнатній температурі поверхово-активних речовин, таких як, наприклад, лаурилсульфат натрію, Polysorbate® 80 або Montane® 20, переважно лаурилсульфат натрію.

Співвідношення фенофібрат/гідроксипропілметилцелюлоза переважно складає від 5:1 до 15:1.

Поверхово-активна речовина становить 1-10мас.%, переважно 3-5мас.% по відношенню до маси фенофібрату.

Похідне целюлози, що використовується як зв'язуюче, становить 2-15мас.%, переважно 5-12мас.%, по відношенню до маси композиції.

Переважаю вибирають гідроксипропілметилцелюлозу, уявна в'язкість якої становить 2,4-18сП і ще більш переважно 2,4-3,6с.П., як, наприклад, Pharmacoat 603®.

Середній розмір часток фенофібрату складає величину нижче за 15мкм, переважно 10мкм, переважно ще нижче за 8мкм.

Композиція згідно з винаходом, крім того, може містити щонайменше один ексципієнт, такий, як розріджувач, наприклад лактозу, антиспінювачі, зокрема, Dimeticone® і Simeticone®, змащуючі агенти, зокрема, тальк.

Фармацевтична композиція згідно з винаходом переважно утворена гранулами в кількості, еквівалентній дозі фенофібрату, що становить 50-300мг, переважно рівної 200мг.

Даний винахід відноситься також до способу отримання порошку або гранул, склад якого (яких) описаний вище. У цьому способі не використовують ніякого органічного розчинника.

Згідно з першим варіантом, гранули "монтуються" на нейтральних мікрогранулах.

Нейтральні мікрогранули мають гранулометричний розмір від 200 до 1000 мікрон, переважно від 400 до 600 мікрон.

"Монтаж" здійснюють в дражувальній центрифугі, в перфорованій центрифугі або в псевдозрідженому повітряному шарі, переважно, в псевдозрідженому повітряному шарі.

"Монтаж" на нейтральних мікрогранулах здійснюють шляхом пульверизації водної суспензії, що містить поверхово-активну речовину, солюбілізоване похідне целюлози як зв'язуюче і мікронізований фенофібрат у вигляді суспензії.

Згідно з другим варіантом, гранули отримують шляхом грануляції порошку мокрим способом. Грануляція дозволяє ущільнити порошки і поліпшувати їх реологічні властивості. Вона дозволяє також досягати кращого збереження гомогенності, уникаючи розшарування різних компонентів.

Мікронізований фенофібрат, поверхово-активна речовина, похідне целюлози і, у разі необхідності, інші ексципієнти змішують, гранулюють, висушують, потім калібрують. Змочувальним розчином може бути вода або водний розчин, що містить використовуване як зв'язуюче похідне целюлози і/або поверхово-активну речовину.

Згідно з конкретним варіантом здійснення, фенофібрат і інші ексципієнти змішують в змішувачі планетарного типу. Змочувальний розчин вводять безпосередньо в суміш. Отриману зволожену масу гранулюють за допомогою гранулятора вібраційного типу, потім висушують в сушильній шафі. Гранули отримують після пропускання через калібрувальну машину вібраційного типу.

На фігурі 1 представлений профіль вивільнення активного початку *in vivo* з композиції згідно з прикладом 1С і композицією згідно з рівнем техніки у випадку суб'єктів, що приймали засіб натщесерце.

На фігурі 2 представлений профіль вивільнення *in vivo* з композиції згідно з прикладом 1С і композицією згідно з рівнем техніки у випадку суб'єктів, що приймали засіб безпосередньо після їжі.

На фігурі 3 представлений профіль вивільнення *in vivo* з композиції згідно з прикладом 2В і композицією згідно з рівнем техніки у випадку суб'єктів в стані натщесерце.

На фігурі 4 представлений профіль вивільнення *in vivo* з композиції згідно з порівняльним прикладом 3 і композицією згідно з рівнем техніки у випадку суб'єктів, що приймали засіб безпосередньо після їжі.

Винахід пояснюється, без обмеження його об'єму охорони, за допомогою наступних прикладів.

ПРИКЛАД 1: Гранули

1А) Мікрогранули (XFEN 1735)

Мікрогранули отримували шляхом напилювання пульверизацією водної суспензії на нейтральні ядра. Склад композиції представлений в наступній таблиці:

Склад	Кількість (в%мас.)
Мікронізований фенофібрат	64,5
Нейтральні мікрогранули	21
HPMC (Pharmacoat 603®)	11,2
Polysorbate® 80	3,3
Вміст фенофібрату	645мг

Розчинення *in vitro* визначали по методу з використанням проточного осередку безперервної дії з пропускною спроможністю 8мл/хв. 0,1н розчину лаурилсульфату натрію. Процентні вмісти розчиненого продукту в залежності від часу в порівнянні з композицією згідно з рівнем техніки, Lipanthyl 200M, представлені в наступній таблиці.

Час (хвилини)	15	30
приклад 1А (% розчиненого продукту)	73	95
Lipanthyl 200M (% розчиненого продукту)	47,3	64,7

Композиція 1А володіє більш швидким розчиненням, ніж композиція Lipanthyl 200 M.

1В) Мікрогранули (X FEN 1935)

Середній розмір часток фенофібрату рівний 6,9±0,7 мікрон.

Мікрогранули отримували шляхом нанесення пульверизацією водної суспензії на нейтральні ядра. Суспензія містить мікронізований фенофібрат, лаурилсульфат натрію і гідроксипропілметилцелюлозу.

"Монтаж" здійснювали в псевдозрідженому повітряному шарі Huttin (ротаційний процес).

Отриманий склад представлений нижче:

Склад	Кількість (%маси.)
Мікронізований фенофібрат	65,2
Нейтральні мікрогранули	20,1
HPMC (Pharmacoat 603®)	11,4
Лаурилсульфат натрію	3,3
Вміст фенофібрату	652мг/г

Розмір нейтральних мікрогранул становить 400-600мкм.
1С) Желатинові капсули з мікрогранулами (Y FEN 001)
Готують мікрогранули наступного складу:

Початкові матеріали	Кількість (%мас.)
Мікронізований фенофібрат	67,1
Нейтральні мікрогранули	17,2
Pharmacoat 603® (HPMC)	1,7
Лаурилсульфат натрію	3,3
35%-на емульсія диметикону	0,2
Тальк	0,5
Вміст фенофібрату	671мг/г

(згідно з способом, описаним в п.1А)).

Отримані мікрогранули вводили в желатинові капсули розміру 1, що містять, кожна, 200мг фенофібрату. Розчинення *in vitro* визначали по методу з використанням проточного осередку безперервної дії з пропускною спроможністю 8мл/хв. 0,1н розчину лаурилсульфату натрію. Порівняльні результати з композицією згідно з рівнем техніки. Lipanthyl 200M, представлені в наступній таблиці.

Час (хвилини)	15	30
приклад 1С (% розчиненого продукту)	76	100
Lipanthyl 200M (% розчиненого продукту)	47,3	64,7

Композиція 1С володіє більш швидким розчиненням, ніж композиція Lipanthyl 200M.

Желатинові капсули зберігали протягом 6 місяців при температурі 40°C і відносній вологості 75%. Гранули залишаються стабільними в цих "прискорених" умовах зберігання. Були здійснені досліді по розчиненню *in vitro* (в проточних осередках безперервної дії з пропускною спроможністю 8мл/хв. 0,1н розчину лаурилсульфату натрію). Процентні вмісти розчиненого продукту в залежності від часу для желатинових капсул, що зберігалися протягом 1, 3 і 6 місяців, представлені в наступній таблиці.

Час розчинення (хвилини)	Час зберігання		
	1 місяць (% розчиненого продукту)	3 місяці (% розчиненого продукту)	6 місяців (% розчиненого продукту)
5	25,1	23,0	20,1
15	71,8	65,6	66,5
25	95,7	88,7	91,0
35	104,7	98,7	98,2
45	106,4	100,2	99,1
55	106,7	100,5	99,5
65	106,8	100,6	99,7

Зміна вмісту діючого початку в процесі зберігання представлена в наступній таблиці:

Вміст (мг/желатинова капсула)	Час зберігання			
	0	1 місяць	3 місяці	6 місяців
	208,6	192,6	190,8	211,7

Фармакологічне дослідження, здійснюване у випадку суб'єкта, що приймав засіб натщесерце

Порівнюють профіль вивільнення *in vivo* з желатинових капсул, що містять гранули YFEN 01 з дозами 200мг фенофібрату, з профілем вивільнення з желатинових капсул, що є в продажу під маркою Lipanthyl 200M.

Це дослідження здійснювали на 9 суб'єктах. Проби крові для аналізу брали через рівні інтервали часу і визначали кількісний вміст фенофібрової кислоти. Результати представлені в наступній таблиці і на Фігурі 1.

Фармакокінетичні параметри	Lipanthyl 200M	Приклад 1С
AUC ₀₋₁ (мкг.год./мл)	76	119
AUC _{inf} (мкг.год./мл)	96	137
C _{max} (мкг/мл)	2,35	4,71

T _{max} (години)	8,0	5,5
Ke (1/година)	0,032	0,028
Elim ½ (години)	26,7	24,9

У даній заявці використані наступні аббревіатури:

C_{max}: максимальна концентрація в плазмі;

T_{max}: час, необхідний для досягнення C_{max};

Elim ½ плазматичний період напіввиведення;

AUC_{0-t}: область під кривою 0-t;

AUC_{0-∞}: область під кривою 0-∞;

Ke: константа елімінування.

Результати, отримані для Lipanthyl 200M і для продукту прикладу 1C, представлені на фігурі 1, відповідно, кривими 1 і 2.

Ці результати показують, що композиція згідно з даним винаходом володіє біодоступністю вище такої Lipanthyl 200M у випадку суб'єкта, що приймав засіб натщесерце.

Фармакокінетичне дослідження, здійснюване у випадку суб'єкта, що приймав засіб безпосередньо після їжі

Порівнюють профіль вивільнення in vivo з желатинових капсул, що містять гранули XFEN 01 з дозами 200мг фенофібрату, з профілем вивільнення з желатинових капсул, що є в продажу під маркою Lipanthyl 200M.

Це дослідження здійснювали на 18 суб'єктах. Проби крові для аналізу брали через рівні інтервали часу і визначали кількісний вміст фенофібрової кислоти.

Результати представлені в наступній таблиці і на фігурі 2.

Фармакокінетичні параметри	Lipanthyl 200M	Приклад 1C
AUC _{0-t} (мкг. год./мл)	244	257
AUC _{inf} (мкг. година/мл)	255	270
C _{max} (МКГ/МЛ)	12	13
T _{max} (години)	5,5	5,5
Ke (1/година)	0,04	0,04
Elim ½ (години)	19,6	19,3

Результати, отримані для Lipanthyl 200M і для продукту прикладу 1C, представлені на фігурі 2, відповідно, кривими 1 і 2.

Ці результати показують, що композиція згідно з даним винаходом біоеквівалентна такий Lipanthyl 200M у випадку суб'єкта, що приймав засіб безпосередньо після їжі.

ПРИКЛАД 2: Порошок

2A) Гранули (XFEN 1992)

Отримують гранули наступного складу:

Склад	Масовий процент
мікронізований фенофібрат	71
лактоза	21,5
HPMC (Pharmacoat 603®)	5
Лаурилсульфат натрію	2,5

Мікронізований фенофібрат, HPMC і лактозу змішували за допомогою змішувача планетарного типу. Цю суміш гранулювали в присутності розчину лаурилсульфату натрію.

Час закінчення гранул становить 7 секунд. Ущільнюваність і гранулометричний склад представлені в наступних таблицях. Ці вимірювання здійснювали згідно з нормами Європейської Фармакопеї.

Ущільнюваність (X FEN 1992)	
VO	204мл
V10	186мл
V500	168мл
V1250	164мл
V10-V500	22мл
Гранулометричний склад (X FEN 1992)	
Розмір отворів сита (мм)	% Залишкової маси на ситі
0,6	8
0,5	9
0,355	12
0,2	30
0,1	23
0	18

2B) Желатинові капсули з гранулами (Y FEN 002)

Приготування

Мікронізований фенофібрат змішували в змішувачі РМА (Niro Fielder) з лактозою і НРМС, потім змочували за допомогою водного розчину лаурилсульфату натрію. Отриману масу гранулювали шляхом пропускання через гранулятор вібраційного типу, висушували, потім калібрували на ситі з розміром отворів 1,25 мм.

Гранули потім вводили в желатинові капсули розміру 1 із вмістом дози фенофібрату 200 мг.

Отримують гранули наступного складу:

Склад	Масовий процент
мікронізований фенофібрат	70
лактоза	21.5
НРМС (Pharmacoat 603®)	5
лаурилсульфат натрію	3.5
вміст	700 мг

Властивості гранул

Час закінчення гранул складає 6 секунд. Ущільнюваність і гранулометричний склад представлені в наступних таблицях. Ці вимірювання здійснювали згідно з нормами Європейської Фармакопеї.

Ущільнюваність (Y FEN 002)	
VO	216 мл
V10	200 мл
V500	172 мл
V1250	1170 мл
V10-V500	28 мл
Гранулометричний склад (Y FEN 002)	
Розмір отворів сита (мм)	% Залишкової маси на ситі
0,6	5
0,5	7
0,355	11
0,2	30
0,1	25
0	22

Розчинення *in vitro* визначали по методу з використанням проточного осередку безперервної дії з пропускною спроможністю 8 мл/хв.. 0,1 н розчину лаурилсульфату натрію. Порівняльні результати з композицією згідно з рівнем техніки, Lipanthyl 200M, представлені в наступній таблиці.

Час (хвилини)	15	30
приклад 2В (% розчиненого продукту)	76	100
Lipanthyl 200M (% розчиненого продукту)	47,3	64,7

Композиція 2В володіє більш швидким розчиненням, ніж композиція Lipanthyl 200M.

Випробування на стабільність

Желатинові капсули, що зберігалися при температурі 40°C і відносної вологості 75%, є стабільними протягом 6 місяців.

Були здійснені досліді по розчиненню *in vitro* (в проточних осередках безперервної дії з пропускною спроможністю 8 мл/хв. 0,1 н розчину лаурилсульфату натрію). Процентні вмісти розчиненого продукту в залежності від часу для желатинових капсул, що зберігалися протягом 1, 3 і 6 місяців, представлені в наступній таблиці.

Час розчинення (хвилини)	Час зберігання		
	1 місяць (%) розчиненого продукту	3 місяці (%) розчиненого продукту	6 місяців (%) розчиненого продукту
5	54,2	52,9	49,0
15	81,1	75,8	82,2
25	86,4	79,6	87,2
35	88,8	81,6	89,8
45	90,7	82,9	91,5
55	92,1	83,9	92,7
65	93,2	84,7	93,6

Зміна вмісту діючого початку в процесі зберігання представлена в наступній таблиці;

Вміст	Час зберігання			
(мг/желатинова	0	1 місяць	3 місяці	6 місяців

капсула)	196,6	190,0	199,8	203,3
----------	-------	-------	-------	-------

Фармакокінетическое дослідження, здійснюване у випадку суб'єкта, що приймав засіб натщесерце

Порівнюють профіль вивільнення *in vivo* з желатинових гранул, що містять гранули VFEN 01 желатинових капсул з дозами 200мг фенофібрату, з профілем вивільнення з желатинових капсул, що є в продажу під мазкою Lipanthyl 200M.

Це дослідження здійснювали на 9 суб'єктах. Проби крові для аналізу брали через рівні інтервали часу і визначали кількісний вміст фенофібрової кислоти.

Результати представлені в наступній таблиці і на фігурі 3.

Фармакокінетичні параметри	Lipanthyl 200M	Приклад 1С
AUC ₀₋₁ (мкг.година/мл)	76	70
AUC _{inf} (мкг. година/мл)	96	82
C _{max} (мкг/мл)	2,35	2,8
T _{max} (години)	8,0	5,5
Ke (1/година)	0,032	0,033
Elim ½ (години)	26,7	23,1

Результати, отримані для Lipanthyl 200M і для продукту прикладу 2В, представлені на фігурі 3, відповідно, кривими 1 і 2.

Ці результати показують, що композиція згідно з прикладом 2В біоеквівалентна такий Lipanthyl 200M у випадку суб'єкта, що приймав засіб натщесерце.

ПРИКЛАД 3 (порівняльний): Партія ZEF 001

Цей приклад ілюструє рівень техніки.

Здійснюють мікронізацію фенофібрату і з'єднують його з іоверхово-активною речовиною. Відмінність від даного винаходу складається у використанні суміші зв'язуючих ексципієнтів, утвореної похідним целюлози, іншим, ніж НРМС: Avicel PH 101, і полівінілпіролідом (PVP K30).

Цю партію готували шляхом екструзії-сферонізації.

Теоретичний склад

Продукти	Теоретична кількість (%)
Микронизированный фенофибрат	75,08
Montanox 80®	4,72
Avicel PH 101®	5,02
PVP K 30®	4,12
Explotab®	11,06

Профіль розчинення *in vitro*

Розчинення *in vitro* визначали по методу з використанням проточного осередку безперервної дії з пропускною спроможністю 8мл/хв. 0,1н розчину лаурилсульфату натрію. Порівняльні результати з Lipanthyl 200M представлені в наступній таблиці.

Час (хвилини)	15	30
приклад 3В (% розчиненого продукту)	24	40
Lipanthyl 200M (% розчиненого продукту)	47,3	64,7

Розчинення є більш повільним, ніж таке, що спостерігається для Lipanthyl 200M.

Фармакокінетичне дослідження, здійснюване у випадку суб'єкта, що приймав засіб натщесерце

Порівнюють профіль вивільнення *in vivo* желатинових капсул, що містять гранули ZEF 001 з дозами 200мг фенофібрату, з профілем вивільнення з желатинових капсул, що є в продажу під маркою Lipanthyl 200M.

Це дослідження здійснювали на 5 суб'єктах, що одержували разову дозу. Проби крові для аналізу брали через рівні інтервали часу і визначали кількісний вміст фенофібрової кислоти.

Результати представлені в наступній таблиці і на фігурі 4.

Фармакокінетичні параметри	Lipanthyl 200M	Приклад 1С
AUC ₀₋₁ (мкг.година/мл)	92	47
AUC _{inf} (мкг. година/мл)	104	53
C _{max} (мкг/мл)	3,5	1,7
T _{max} (години)	5,6	4,6
Ke (1/година)	0,04	0,038
Elim ½ (години)	18.9	20.3

Результати, отримані для Lipanthyl 200M і для продукту прикладу 3, представлені на фігурі 4, відповідно, кривими 1 і 2.

Ці результати показують, що біодоступність Lipanthyl 200M вище по відношенню до такої композиції, що базується на рівні техніки.

Приклад 3 показує, що комбінація відомих з рівня техніки знань (а саме, мікронізації або використання поверхово-активних речовин) не дозволяє досягати швидкого розчинення фенофібрату. Це виражається в низькій біодоступності в порівнянні з Lipanthyl 200M.

Композиції, що реалізуються згідно з даним винаходом, показують більш швидке розчинення, ніж склад згідно з рівнем техніки, і поліпшену біодоступність.

