

Предметом цього винаходу є нова фармацевтична композиція, яка має підвищений біологічний потенціал завдяки високому розчиненню, і спосіб її одержання. Цей винахід стосується, зокрема, фармацевтичної композиції, призначеної для перорального введення, яка містить малорозчинну у воді активну основу.

Недоліком багатьох активних основ є низька розчинність у водному середовищі, тобто вони мають недостатній профіль розчинення і отже, низький біологічний потенціал в організмі при пероральному введенні. Отже, терапевтична доза, що вводиться, повинна бути більшою для усунення цього недоліку. Це стосується, зокрема, численних гіполіпеміантних активних основ, таких як ті, що належать до сімейства фібратів.

Фенофібрат є добре відомим гіполіпеміантом сімейства фібратів, який продається в різному дозуванні (100 і 300мг, наприклад, Secalip®), але у формі, що призводить до низького біологічного потенціалу активної основи. Дійсно, через свою низьку розчинність у воді фенофібрат погано абсорбується з травного тракту і внаслідок цього має неповний, нерегулярний і часто неоднаковий у різних індивідумів біологічний потенціал.

Для покращення профілю розчинення фенофібрату та його біологічного потенціалу і зниження, таким чином, дози, що вводиться, було б доцільним збільшити його розчинення таким чином, щоб воно могло сягнути рівня, близького до 100%.

Крім того, для зручності для пацієнта доцільно розробити галенову форму, яка вимагає лише одного прийому на день, при якому забезпечувався би такий самий ефект, як і ефект, що досягається при багатократних прийомах.

Спосіб, що має на меті підвищення біологічного потенціалу фенофібрату, описаний в патенті EP-A-0 330 532. В цьому патенті описується дія співмікронізації фенофібрату з поверхнево-активною речовиною, наприклад, лаурилсульфатом натрію для підвищення розчинності фенофібрату і збільшення, таким чином, його біологічного потенціалу. В цьому патенті вказується, що співмікронізація фенофібрату з твердою поверхнево-активною речовиною дозволяє підвищити біологічний потенціал фенофібрату набагато ефективніше, ніж у випадку додання поверхнево-активної речовини, або мікронізації одного фенофібрату, або тонкого перемішування фенофібрату і поверхнево-активної речовини після їх роздільної мікронізації. Використовувана методика розчинення є звичайним способом з використанням обертової лопаті (Європейська Фармакопея): кінетика розчинення речовини вимірюється у фіксованому об'ємі середовища розчинення, перемішуваному за допомогою стандартного пристрою; випробування проводилися також з альтернативним способом Європейської Фармакопеї, а саме у спосіб камери з постійним потоком.

Цей спосіб відповідно до патенту EP-A-0 330 532 веде до одержання нової галенової форми, при якій активна основа, співмікронізована з твердою поверхнево-активною речовиною, характеризується більш високим розчиненням фенофібрату, тобто більш високим біологічним потенціалом, що забезпечує при рівній ефективності зниження добової дози медикаменту: відповідно 67мг і 200мг замість 100мг і 300мг.

Однак, спосіб одержання згідно з цим патентом не в повній мірі задовольняє вимогам, оскільки він не забезпечує повний біологічний потенціал активної основи, і має кілька недоліків. Спосіб співмікронізації фенофібрату з твердою поверхнево-активною речовиною звичайно збільшує розчинення активної основи, але це розчинення залишається неповним.

Таким чином, існує потреба в підвищенні біологічного потенціалу фенофібрату для досягнення за дуже короткий час рівня, близького до 100% (або, у всякому разі, вище таких меж: 10% за 5 хвилин, 20% за 10 хвилин, 50% за 20 хвилин і 75% за 30 хвилин в середовищі, утвореному 1200 мл води, куди додано 2% Полісорбату 80, або 1000мл води, в яку додано 0,025 молярний лаурилсульфат натрію, при швидкості обертання лопаті 75 об/хвил), навіть при використанні середовищ розчинення з низьким вмістом поверхнево-активної речовини.

Заявник несподівано виявив, що можна вирішити цю проблему за допомогою нового способу одержання фармацевтичної композиції шляхом наплення суспензії активної основи на інертну водорозчинну основу. Цей винахід стосується також одержаних таким чином фармацевтичних композицій.

Вже відомим є застосування такого полімеру, як полівініл-піролідон для виготовлення таблеток кількістю близько 0,5-5 вагових %, максимум, 10 вагових %. У цьому випадку полівініл-піролідон використовується в якості зв'язувальної речовини. Також відоме використання такого полімеру, як гідроксиметилпропілметилцелюлоза в якості зв'язувальної речовини для гранулювання. Так, в EP-A-0 519 144 описані гранули слабо-розчинної речовини омепразолу, які одержують напленням в грануляторі киплячого шару

дисперсії або суспензії активної основи в розчині, що містить названий полімер, на інертні гранули. Однак, тут також полімер (ПМЦ і ПЦ) використовується лише в якості зв'язувальної речовини для гранулювання в кількості близько 50 вагових % від ваги активної основи, що з урахуванням наявності інертних гранул великого розміру (близько 700мкм) і загальної кінцевої кількості веде до дуже низьких кінцевих вмістів активної основи і полімеру, порядку всього лише кількох % від ваги кінцевої покритої гранули. Нарешті, відзначають, що розмір інертних гранул в цьому документі достатньо високий, що у випадку фенофібрату призвело би до надто великого кінцевого об'єму суміші, а це було б незручним для перорального введення.

Також відомим є застосування такого полімеру, як полівінілпіролідон для виготовлення "твердих дисперсій", одержуваних як правило шляхом співосадження, співплавлення або змішування в рідкій фазі з подальшою сушкою. В цьому випадку йдеться про закріплення активної основи в окремих мікрочастинках на полівінілпіролідоні, що відвертає проблеми, пов'язані з поганою змочуваністю твердої речовини і агрегацією частинок. У статті "Stable Solid Dispersion System Against Humidity", Kuchiki та ін., Yakuzaiigaku, 44, № 1, 31-37 (1984) описаний такий спосіб одержання твердих дисперсій з використанням полівінілпіролідону. Кількості ПВП при цьому тут дуже високі, а відношення активної основи до ПВП становить від 1/1 до 1/20. В цьому випадку, однак, відсутня інертна основа.

Ще відома з документа WO-A-96 01621 композиція відстроченої дії, яка включає інертне ядро (в усіх прикладах - двооксид кремнію), покрите шаром, що містить активну основу в суміші з гідрофільним полімером, при цьому вагове відношення активна основа/полімер становить від 10/1 до 1/2, а вагове відношення активна основа/інертне ядро становить від 5/1 до 1/2, з зовнішнім шаром для забезпечення відстроченої дії. Такі композиції можуть бути таблетовані. Гідрофільний полімер може бути полівінілпіролідон. В цьому документі описується також спосіб одержання такої композиції; наприклад, в грануляторі киплячого шару напильють дисперсію активної основи в розчині полімеру на інертні ядра. В цьому документі йдеться тільки про композиціях відстроченої дії, технічна задача, що має бути вирішена у цьому документі, полягає в стисканні без пошкодження для зовнішнього шару, що забезпечує відстрочену дію.

Однак, ніде в рівні техніки не описано цього винаходу.

Так, цей винахід дає фенофібратну композицію миттєвого вивільнення, яка включає:

(а) водорозчинну інертну основу, покрити принаймні одним шаром, що містить фенофібрат в мікронізованому вигляді з розміром частинок менше 20мкм, гідрофільний полімер і, при необхідності, поверхнево-активну речовину, причому названий гідрофільний полімер становить принаймні 20 вагових % від ваги елементу а);

та

(б) при необхідності, одну чи кілька зовнішніх фаз або шарів.

Відповідно до одного варіанту здійснення, разом з фенофібратом і гідрофільним полімером наявна поверхнево-активна речовина.

Винахід надає також композицію, що включає фенофібрат з розчинністю принаймні 10% за 5 хвилин, 20% за 10 хвилин, 50% за 20 хвилин і 75% за 30хвилин, при вимірюванні згідно з методикою обертової лопаті зі швидкістю 75об/хвил за Європейською Фармакопеею в середовищі розчинення, утвореному водою і 2 ваговими % полісорбату 80, або середовищі розчинення, утвореному водою і 0,025 М лаурилсульфату натрію.

Предметом винаходу є також спосіб одержання фармацевтичної композиції відповідно до винаходу, що включає такі стадії:

(а) одержання суспензії фенофібрату в мікронізованому вигляді з розміром частинок менше 20 мкм в розчині гідрофільного полімеру і, при необхідності, поверхнево-активної речовини;

(б) нанесення суспензії стадії (а) на водорозчинну інерт-ну основу;

(с) при необхідності покриття одержаних таким чином гранул однією чи кількома фазами або шарами.

Стадія (б) більш прийнятне здійснюється у грануляторі киплячого шару.

Спосіб може включати стадію пресування продуктів, одержуваних на стадії (б) або (с), з додатковими ексципієнтами або без них.

Предметом винаходу є також суспензія фенофібрату в мікронізованому вигляді з розміром частинок менше 20мкм в розчині гідрофільного полімеру і, при необхідності, поверхнево-активної речовини.

Цей винахід більш докладно описується в наведеному нижче описі з посиланням на малюнки, що додаються, на яких:

- Фіг.1 являє собою графічне зображення порівняльного дослідження

профілю розчинення композиції відповідно до цього винаходу і профілю розчинення Ліпантілу (Lipantyl®) 200 M;

- Фіг.2 являє собою графічне зображення порівняльного дослідження профілю розчинення композиції відповідно до цього винаходу і профілю розчинення фармацевтичної продукції, наявної на німецькому ринку.

В рамках цього винаходу вираз "у мікронізованому вигляді" означає речовину у вигляді частинок, при цьому розмір частинок нижче або дорівнює приблизно 20мкм.

Більш прийнятне цей розмір менший або дорівнює 10мкм.

В рамках цього винаходу "водорозчинною інертною основою" називають будь-який ексципієнт, як правило, гідрофільний, фармацевтичне інертний, кристалічний або аморфний, у вигляді частинок, що не веде до хімічної реакції за використовуваних робочих умов, і розчинний в водному середовищі, зокрема, в середовищі шлункового соку. Прикладами таких ексципієнтів є похідні цукрів, такі як лактоза, сахароза, гідролізований крохмаль (мальтодекстрин) тощо. Підходять також і суміші. Розмір окремої частинки водорозчинної інертної основи може становити, наприклад, 50-500мкм.

В рамках цього винаходу "гідрофільним полімером" називають будь-яку речовину з високою молекулярною масою (наприклад, вище 300), яка має достатню спорідненість з водою для розчинення в ній або утворення в ній гелю. Прикладами таких полімерів є: полівінілпіролідон, полівініловий спирт, гідроксипропілцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, желатин тощо. Підходять також суміші полімерів.

Більш прийнятним гідрофільним полімером є полівінілпіролідон (ПВП). Використовуваний в рамках цього винаходу ПВП має, наприклад, молекулярну масу від 10 000 до 100 000, більш прийнятна, наприклад, від 20 000 до 55 000.

Використовуваний в рамках цього винаходу термін "поверхнево-активна речовина" використовується в традиційному значенні. Може використовуватися будь-яка поверхнево-активна речовина, амфотерна, неіонна, катіонна чи аніонна. Прикладами таких поверхнево-активних речовин є: натрійлаурилсульфат, моноолеат, монолаурат, монопальмітат, моностеарат або інший складний поліоксіетиленовий ефір сорбітану, діоктилсульфосукцинат натрію (DOSS), лецитин, октадециловий спирт, цетооктадециловий спирт, холестерин, поліоксіетиленове касторове масло, поліоксіетиленові гліцериди жирних кислот, ролахател® тощо. Підходять також і суміші поверхнево-активних речовин.

Більш прийнятною поверхнево-активною речовиною є лаурилсульфат натрію, який може співмікронізуватись з фенофібратом.

Композиції відповідно до винаходу можуть, крім того, містити будь-який ексципієнт, що традиційно використовується в фармацевтичній галузі та хімічно сумісний з активною основою, такий як зв'язувальні речовини, наповнювачі, пігменти, дезінтегратори, змащувальні речовини, змочувальні речовини, буфери тощо. Як приклад таких ексципієнтів, що можуть використовуватися в цьому винаході, можна навести: мікрокристалічну целюлозу, лактозу, крохмаль колоїдальний двооксид кремнію, тальк, складні гліцеринові ефіри, стеарилфумарат натрію, діоксид титану, стеарат магнію, стеаринову кислоту, сітчастий полівінілпіролідон (AC DI SOL®), карбоксиметилкрохмаль (Explotab®, Primojel®), гідроксипропілцелюлозу, гідроксиметилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, желатин тощо.

В рамках цього винаходу "зовнішньою фазою або шаром" називають будь-яке покриття на елементі (а) з активною основою (що утворює "ядро"). Дійсно, може виявитися важливим мати одну чи кілька фаз або шарів над покритим ядром. Так, відповідно до винаходу, окреме ядро покривають одним шаром, але також і кілька ядер в одній фазі, як у випадку таблеток, одержаних з "ядер", змішаних з однією фазою. В рамках цього винаходу "зовнішньою фазою або шаром" не називають покриття, що забезпечують відстрочену дію композиції.

Цей зовнішній шар включає традиційні ексципієнти.

Можна також нанести шар, що включає домішки для виготовлення таблеток. Відповідно до цього варіанту здійснення винаходу зовнішній шар включає дезінтегратор і, наприклад, змащувальну речовину; покриті і змішані таким чином гранули можуть при цьому легко таблетуватись і легко дезінтегруються у воді.

Композиції відповідно до цього винаходу включають, як правило, відносно до загальної ваги композиції без зовнішньої фази або шару, водорозчинну інертну основу, що складає 10-80 вагових %, більш прийнятне 20-50 вагових %, при цьому фенофібрат складає 5-50 вагових %, більш прийнятне 20-45 вагових %, гідрофільний полімер складає 20-60 вагових %, більш прийнятне 25-45 вагових %, поверхнево-активна речовина складає 0-10 вагових %, більш прийнятно 0,1-3 вагових %.

Зовнішній шар або фаза, якщо він є, може складати до 80 вагових % від загальної ваги, більш прийнятно до 50 вагових %.

Гідрофільний полімер наявний більш прийнятно в кількості понад 25 вагових % відносно до ваги елементу а).

Вагове відношення фенофібрата/гідрофільний полімер може становити, наприклад, від 1/10 до 4/1, більш прийнятно, наприклад, від 1/2 до 2/1.

При використанні поверхнево-активної речовини, вагове відношення поверхнево-активна речовина/гідрофільний полімер може становити, наприклад, від 1/500 до 1/10, більш прийнятно, наприклад, від 1/100 до 5/100.

Згідно з одним варіантом здійснення, композиція відповідно до цього винаходу має вигляд таблеток.

Така таблетка здебільшого одержується стискуванням елементів (а) у вигляді гранул з зовнішньою фазою.

За іншим варіантом здійснення композиція відповідно до цього винаходу має вигляд гранул, приміщених в капсулу, наприклад, з желатина, або у пакетик.

Композиції відповідно до цього винаходу особливо підходять для перорального введення активних основ.

Композицію відповідно до цього винаходу одержують у новий спосіб, який включає напilenня на інертні ядра суспензії активної основи в мікронізованому вигляді в розчині гідрофільного полімеру і, при необхідності, поверхнево-активної речовини.

У разі присутності поверхнево-активної речовини активна основа може співмікронізуватись з поверхнево-активною речовиною. Здебільшого, використовують спосіб згідно з документом EP-A-0 330 532.

Спосіб відповідно до винаходу полягає у використанні принципу технології гранулювання в киплячому шарі, але з спеціальними початковими продуктами, з метою одержання покращеного профілю розчинення і, отже, підвищеного біологічного потенціалу. Зокрема, у винаході використовується суспензія активної основи, мікронізованої в розчині гідрофільного полімеру, і, у разі необхідності, поверхнево-активної речовини.

Технологія гранулювання в киплячому шарі широко використовується в фармацевтичній промисловості для одержання желатинозних капсул чи таблеток. Традиційно, у відомий спосіб порошок або суміш порошків (активна основа + ексципієнт) суспендується в киплячому шарі в грануляторі, а розчин, що містить в'язку речовину і, при необхідності, поверхнево-активну речовину, розпоршується на цьому шарі для утворення гранул. Спосіб грануляції в киплячому шарі добре відомий фахівцю, який може звернутися до наведених джерел, наприклад, до роботи "Die Tablette", Ritschel, Ed. Cantor Aulendorf, стор. 211-212.

Винахід, як зазначалось, включає напilenня на інертну основу суспензії активної основи, мікронізованої з гідрофільним полімером. По закінченні грануляції гранула, що утворилася, складається з ізольованих (або можливо агломерованих між собою за допомогою розчину для розпилення) кристалів, наприклад, лактози, і частинок активної основи й ПВП, нанесених на поверхню кристалів. Гранула може також бути утворена покритими агломерованими між собою кристалами або навіть таким агломератом, в свою чергу покритим.

Композиції відповідно до винаходу можна також одержувати у інші способи, наприклад, напilenням розчину мікронізованої активної основи на водорозчинну інертну основу.

Одержані таким чином гранули можуть, у разі необхідності, бути покриті зовнішнім шаром або таблетовані чи утворювати агломерати.

Зовнішній шар або шари наносяться за допомогою традиційних способів покриття, таких як чанове покриття або покриття в киплячому шарі.

Коли одержана гранула (яку надалі покривають чи ні) пресується для утворення таблетки, ця стадія може здійснюватися у будь-який підходящий традиційний спосіб, наприклад, за допомогою таблетувальної машини зворотно-поступальної чи обертальної дії.

Важливим початковим продуктом є суспензія активної основи. Цю суспензію одержують суспендуванням мікронізованої активної основи в розчині, що містить гідрофільний полімер і, при необхідності, поверхнево-активну речовину, розчинені в розчиннику. При використанні поверхнево-активної речовини вона розчиняється у розчиннику (хімічна склянка + магнітний змішувач або лопатевий змішувач). Після цього гідрофільний полімер (ПВП) диспергується при перемішуванні в одержаному перед цим розчині. Залежно від розчинності полімеру він розчиняється у розчині або утворює більш-менш густий гель чи суспензію.

Продовжуючи перемішування, мікронізовану активну основу диспергують зверху в одержаному перед цим розчині або суспензії для утворення однорідної суспензії. Можна змінити порядок цих стадій. Використовуваний розчинник може бути водним або органічним (наприклад, етанол). Застосовують, наприклад,

демінералізовану воду.

Концентрація активної основи в суспензії становить приблизно 1-40 вагових %, більш прийнятно 10-25%.

Концентрація гідрофільного полімеру в суспензії становить 5-40 вагових %, більш прийнятно 10-25%.

Концентрація поверхнево-активної речовини в суспензії становить 0-10 вагових %, більш прийнятно менше 5%.

Предметом винаходу є також ця нова суспензія.

Не бажаючи бути зв'язаним теорією, заявник вважає, що цей новий спосіб шляхом використання суспензії активної основи, мікронізованої в розчині гідрофільного полімеру, дозволяє одержати нову композицію, в якій активна основа перебуває в неперееагломерованому вигляді.

Наведені нижче приклади ілюструють винахід/ не обмежуючи його.

ПРИКЛАД 1

Одержання фармацевтичної композиції фенофібрату відповідно до винаходу

Одержують композицію, що містить в якості елементу а) мікронізований фенофібрат, Plasdone®, Capsulac® та лаурилсульфат натрію.

Мікронізований фенофібрат має величину частинок близько 5мкм, виміряну за допомогою лічильника Култера (Coulter).

Plasdone K25® відповідає полівінілпіролідону ПВП ІСП, а Capsulac 60 (MEGGLE) відповідає моногідрату лактози з великими кристалами (розмір частинок від 100 до 400мкм).

Лаурилсульфат натрію (7г) розчиняється у воді (демінералізована вода, 1750г), мікронізований фенофібрат (350г) переводиться у суспензію в одержаній суміші (наприклад, за допомогою гвинтового змішувача зі швидкістю 300 об/хвил, протягом 10 хвилин, потім за допомогою змішувача Ultra Turrax зі швидкістю 10 000 об/хвил, протягом 10 хвилин). Після чого додають при перемішуванні ПВП (350г), при цьому перемішування (гвинтовий змішувач) продовжують до розчинення цього останнього (30 хвилин). Все пропускається через сито (розмір 350мкм) для вилучення можливих агрегатів.

Окремо лактозу (400г) переводять у суспензію в грануляторі повітряного киплячого шару (тип Glatt GPCG1 - Top Spray або подібний) і нагрівають до 40°C.

Суспензію фенофібрату напіляють на лактозу. Ця стадія здійснюється за таких умов: тиск розпилення: 2,1бар; витрата повітря: 70м³/год, температура підведення повітря: 45°C; температура відводу: 33°C; температура продукту: 34°C; тривалість розпилення: 3год.

Одержана таким чином гранула може приміщуватись в желатинозні капсули або таблетуватись. Може використовуватись будь-який підходящий традиційний спосіб одержання таких галенових форм.

Для таблетування додають до 191г одержаних гранул (наприклад, за допомогою змішувача типу змішувального агрегату, планетарного змішувача або обертового змішувача) зовнішню фазу, що має такий склад:

56г Polyplasdone XL® (сітчастий полівінілпіролідон, ІСП, як описано фармакопеею US "USP - NF" під назвою кросповідон, середня MW > 1000000);

88г Avicel® PH200 (мікрокристалічна целюлоза);

3,5г стеарилфумарату натрію (Mendell, U.S.A.); і

2г Aerosil® 200 (колоїдний двооксид кремнію).

Сітчастий полівінілпіролідон, мікрокристалічна целюлоза, стеарилфумарат натрію і колоїдний двооксид кремнію є відповідно дезінтегратором, в'язуючою речовиною, змащувальною речовиною і регулятором текучості.

Одержання таблеток може здійснюватись на таблетувальних машинах зворотньо-поступальної дії (наприклад, Korsch Eko) або оберталий таблетувальній машині (наприклад, Fette Perfecta 2).

Таким чином одержують таблетки, що мають такий склад, виражений у мг: елемент (а):

Мікронізований фенофібрат	100,0
---------------------------	-------

ПВП	100,0
-----	-------

Лактоза	114,3
---------	-------

Лаурилсульфат натрію	2,0
----------------------	-----

зовнішня фаза (або шар):

Сітчастий ПВП	92,7
---------------	------

Мікрокристалічна целюлоза	145,7
---------------------------	-------

Стеарилфумарат натрію	5,8
-----------------------	-----

Колоїдний двооксид кремнію	3,3
----------------------------	-----

ПРИКЛАД 2

Розчинення композиції відповідно до винаходу і відомої композиції

а) середовище розчинення і протокол для вимірювання розчинення.

Вибирають середовище розчинення, що є дискримінантним, тобто два

продукти, які мають профілі розчинення в шлунковому соку, що сильно відрізняються, будуть мати криві розчинення, які сильно відрізняються.

З цією метою використовують водне середовище, що містить поверхнево-активну речовину, а саме Полісорбат 80 (поліетиленований моноолеат сорбітану). Цю поверхнево-активну речовину легко знайти у багатьох постачальників, вона є предметом монографії у фармакопеях і проста у застосуванні (рідкий розчинний у воді продукт). Інші поверхнево-активні речовини, такі як лаурилсульфат натрію, також можуть використовуватися.

Застосовують метод обертової лопаті (Європейська Фармакопея) за таких умов: об'єм середовища: 1200мл; температура середовища: 37°C; швидкість обертання лопаті: 75 об/хвил; відбирання проб: кожні 2,5 хвилини. Визначення розчиненої кількості здійснюють шляхом спектрофотометрії, випробування повторюють шість разів.

б) результати

Композиція відповідно до винаходу міститься в двох таблетках з дозою близько 100мг фенофібрату, одержаних згідно з прикладом 1.

Відома композиція складається з Ліпантилу (Lipanthyl®) 200 M (Laboratoires Fournier) з дозою 200мг фенофібрату (що відповідає желатинозним капсулам по 200мг фенофібрату, який співмікронізовано з лаурилсульфатом натрію і який містить лактозу, переджелатинізований крохмаль, сітчастий полівінілпіролідон та стеарат магнію, згідно з патентом EP-A-0 330 532).

Одержані результати подано графічно на Фіг.1, на якому вказані відсоток розчинення, а в дужках стандартне відхилення, що спостерігається.

Ці результати ясно показують/ що композиції відповідно до цього винаходу мають профіль розчинення, помітно більш високий, ніж у відомих композицій.

Ці результати також ясно показують, що з композиціями відповідно до винаходу стандартне відхилення, що спостерігається, значно більш низьке, ніж у відомих композицій.

ПРИКЛАД 3

Дослідження біологічного потенціалу композицій відповідно до цього винаходу та відомих композицій

Проводилося випробування на біологічний потенціал на здорових добровольцях.

Тестували такі композиції:

композиція відповідно до винаходу: желатинозні капсули, які містять гранули, одержані за прикладом 1 та які містять дозу 200мг фенофібрату,

перша відома композиція: Lipanthyl® 200 M (Laboratoires Fournier) з дозою 200 мг фенофібрату, як у попередньому прикладі,

друга відома композиція: Secalip® в желатинозних капсулах (300мг фенофібрату у вигляді 3 желатинозних капсул з 100мг).

Дослідження проводили на 6 здорових добровольцях, які одержували однакову дозу фенофібрату з перервою мінімум 6 днів між прийомами. Проби для фармакокінетичного аналізу збирають після кожного прийому за часом: 0,5; 1г; 2г; 3г; 4г; 5г; 6г; 8г; 10г; 12г; 24г; 36г; 48г; 72г і 96г після прийому ліків. Вміст фенофібратної кислоти у плазмі вимірюється на кожній пробі.

Одержані результати наведені в поданій нижче таблиці.

Таблиця

Речовина	Доза (мг)	C _{макс.} (мкг/мл)	t _{макс.} (г)	t _{1/2} (г)	AUC 0-t (мкг*г/мл)	AUC 0-∞ (мкг*г/мл)
Винахід	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

C_{макс.}: максимальна концентрація плазми.

t_{макс.}: час, необхідний для досягнення C_{макс.}.

t_{1/2}: період піврозпаду плазми.

AUC 0-t: площа під кривою від 0 до t.

AUC 0-∞: площа під кривою від 0 до ∞.

Ці результати чітко показують, що композиції відповідно до цього винаходу, які мають кращий профіль розчинення порівняно з відовими композиціями, забезпечують, значно більш високий біологічний потенціал активної основи, ніж той, що його одержують у випадку відомих композицій.

ПРИКЛАД 4

Порівняння профілю розчинення композицій відповідно до винаходу з профілем розчинення продуктів, наявних зараз на ринку Німеччини

На ринку Німеччини можна знайти форми фенофібрату миттєвої дії або пролонгованої дії. Як у Франції, форми з 100 і 300мг (традиційні) співіснують з формами з 67 і 200мг (з підвищеним біозапасом за відомостями з патенту EP-A-0 330 532).

Це такі продукти:

Фенофібрат - Раціофарм; Раціофарм - Ульм;

Желатинозні капсули;

Композиція: Фенофібрат 100мг;

Експіцієнти: лактоза, кукурудзяний крохмаль, стеарат магнію, барвник Е 171, желатин.

Дурафенат; Дурахеми - Вольфратхаузен;

Желатинозні капсули; Композиція: Фенофібрат 100мг;

Експіцієнт: Лактоза, кукурудзяний крохмаль, стеарат магнію, барвник Е 171, желатин.

Нормаліп про; Кнол - Людвігсхафен;

Желатинозні капсули;

Композиція: Фенофібрат 200мг;

Експіцієнти: Кросповідон, желатин, моногідрат лактози, стеарат магнію, кукурудзяний крохмаль, лаурилсульфат натрію, барвники Е 132 та Е 171.

Проводять порівняння між:

таблеткою відповідно до винаходу, яку одержано за

прикладом 1 (2 x 100мг);

Normalip pro® (200мг);

Lipanthyl® 200 M (200мг) (за попереднім прикладом);

Фенофібратом Ratiopharm® (2 x 100мг); Дурафенатом® (2 x 100мг).

Тести проводяться у тих самих умовах, що і в попередніх прикладах. Результати наведені на Фіг.2.

Ці результати чітко показують, що композиції відповідно до винаходу мають значно більш високе розчинення порівняно з відомими композиціями.

Природно, цей винахід не обмежується описаними варіантами втілення, а є придатним для багатьох варіантів, легко доступних фахівцю.

Надписи під малюнками

Фіг.1

1. Таблетки "Винахід" (2 x 100мг)

2. Lipanthyl 200M (Лот 2177).

3. % розчиненої.

4. Час (хвилини).

Фіг. 2

1. Таблетки Винахід (2 x 100мг).

2. Normalip pro 200 (мг).

3. Lipanthyl 200M.

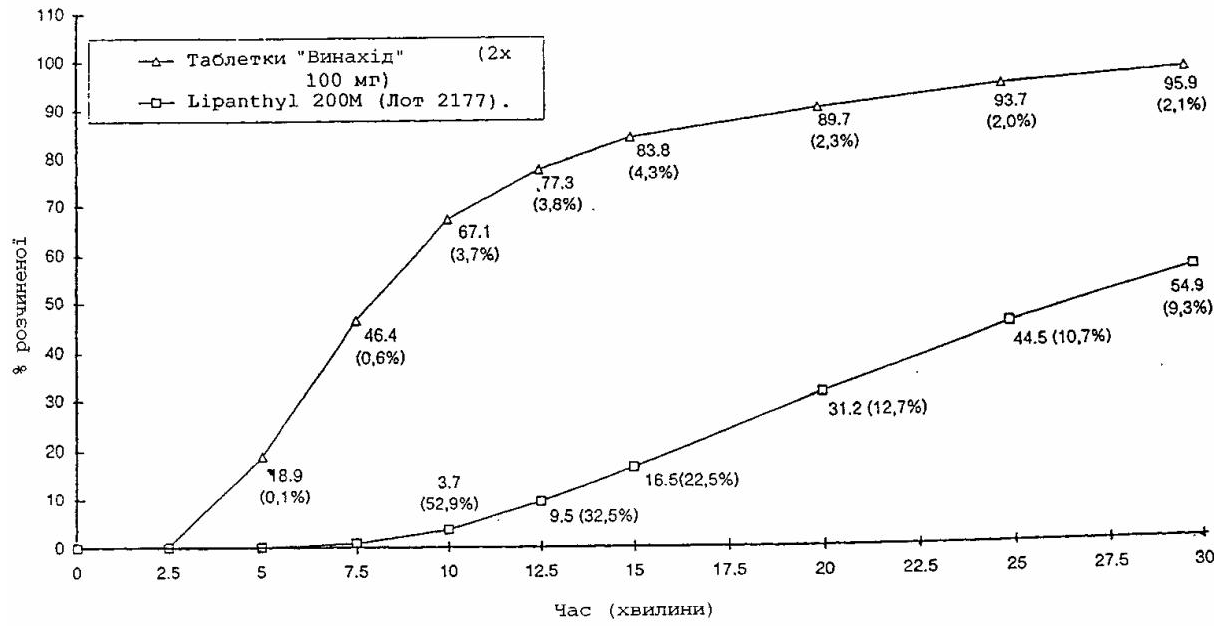
4. Фенофібрат Ratiopharm (2 x 100мг)

5. Дурафенат (2 x 100мг).

6. % розчиненої.

7. Час (хвил).

ФІГ. 1



ФІГ. 2

