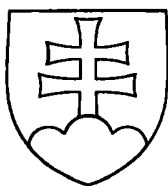


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

962-99

- (22) Dátum podania: 16.01.1998
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 97/00479
(32) Dátum priority: 17.01.1997
(33) Krajina priority: FR
(40) Dátum zverejnenia: 14.08.2000
(86) Číslo PCT: PCT/IB98/00065, 16.01.1998

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7:

A 61K 31/215,
A 61K 31/22,
A 61K 9/16,
A 61K 9/20,
A 61K 9/50

(71) Prihlasovateľ: LABORATOIRES FOURNIER S. A., Dijon, FR;

(72) Pôvodca vynálezu: Stamm André, Griesheim, FR;
Seth Pawan, Irvine, CA, US;

(74) Zástupca: Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Fenofibrátový farmaceutický prostriedok majúci vysokú biologickú dostupnosť a spôsob jeho prípravy**

(57) Anotácia:

Je opísaný fenofibrátový prostriedok s okamžitým uvoľňovaním, ktorý obsahuje inertný, vo vode rozpustný nosičový materiál pokrytý prinajmenšom jednou vrstvou, ktorá obsahuje fenofibrát v mikronizovanej forme majúcej veľkosť menšiu ako 20 mikrometrov, hydrofilný polymér a prípadne tiež povrchovo aktívne činidlo, kde tento hydrofilný polymér tvorí prinajmenšom 20 % hmotnostných tohto nosičového materiálu aj s vrstvou, prípadne tiež jednu alebo viacero vonkajších fáz alebo vrstiev. Ďalej je opísaný postup prípravy tohto farmaceutického prostriedku, ktorý pozostáva z prípravy fenofibrátovej suspenzie v mikronizovanej forme s veľkosťou častíc menšou ako 20 mikrometrov v roztoku hydrofilného polyméru a prípadne tiež povrchovo aktívnej látky, aplikovanie takto pripravenej suspenzie na inertný, vo vode rozpustný nosičový materiál a prípadného potiahnutia takto získaných granúl jednou alebo viacerými fázami alebo vrstvami. Do rozsahu riešenia rovnako patrí suspenzia tohto fenofibrátu.

FENOFIBRÁTOVÝ FÁRMACEUTICKÝ PROSTRIEDOK VYKAZUJÚCI VYSOKÚ BIOLOGICKÚ DOSTUPNOSŤ A SPÔSOB JEHO PRÍPRAVY

Oblasť techniky

Vynález sa týka nového farmaceutického prostriedku vykazujúceho v dôsledku výhodnejšej rozpustnosti vysokú biologickú dostupnosť a ďalej spôsobu prípravy tohto prostriedku. Vynález sa hlavne týka farmaceutického prostriedku na aplikáciu orálnou cestou, pričom tento prostriedok obsahuje aktívnu zložku, ktorá vykazuje malú rozpustnosť vo vode.

Doterajší stav techniky

Veľa aktívnych zložiek má nevýhodu spočívajúcu v slabej rozpustnosti vo vodnom médiu, čo vedie k nedostatočnému profilu rozpustnosti, a tým tiež k malej biologickej dostupnosti v organizme následne po orálnej aplikácii. Terapeutická dávka potrebná na aplikáciu sa musí teda zvýšiť, aby tak bolo možné obísť túto nevýhodnú charakteristiku. Táto skutočnosť hlavne platí v prípade mnohých hypolipemiantových aktívnych zložiek, ako napríklad zložiek, ktoré patria do skupiny fibrátov.

Fenofibrát je dobre známy hypolipemiant zo skupiny fibrátov, ktorý je komerčne dostupný v rôznych dávkach (napríklad produkt Secalip® dodávaný v dávkach 100 mg a 300 mg), ale vo forme, ktorá vedie k slabej biologickej dostupnosti aktívnej zložky. V dôsledku malej rozpustnosti vo vode je teda fenofibrát iba slabo absorbovaný v tráviacom trakte a následne je jeho biologická dostupnosť neúplná, nepravidelná a často sa odlišuje pri aplikácii rôznym osobám.

Ak sa má dosiahnuť zlepšenie profilu rozpustnosti fenofibrátu a zvýšenie jeho biologickej dostupnosti, čím by došlo k obmedzeniu dávky potrebnej na aplikáciu, bolo by žiaduce zvýšiť rozpustnosť tohto fenofibrátu tak, aby táto rozpustnosť mohla dosahovať úroveň, ktorá sa približuje 100 %.

Kvôli zvýšeniu pohodlia pacienta je navyše výhodné nájsť takú formu dávkovania, ktorá vyžaduje, aby bol liečebný prostriedok podávaný iba raz za deň pri zachovaní rovnakého účinku ako v prípade podávania, ktoré je vykonávané niekoľkokrát za deň.

V patente EP-A-0 330 532 je opísaný spôsob zvýšenia biologickej dostupnosti fenofibrátu. V tomto patente je opísaný účinok ko-mikronizácie fenofibrátu s povrchovo aktívnou látkou, ako napríklad laurylsulfátom sodným, aby sa tak dosiahla lepšia rozpustnosť fenofibrátu, a tým tiež zvýšenie jeho biologickej dostupnosti. V tomto patente je uvedené, že ko-mikronizácia fenofibrátu s tuhým povrchovo aktívnym činidlom zvýši biologickú dostupnosť fenofibrátu v podstatne väčšej miere oproti zvýšeniu, ktoré by sa dosiahlo buď pridaním povrchovo aktívneho činidla alebo samotnou mikronizáciou tohto fenofibrátu alebo zmiešaním fenofibrátu s povrchovo aktívnym činidlom, kde mikronizácia každej z týchto zložiek je vykonaná oddelene. Použitou rozpúšťacou metódou je konvenčná technika využívajúca rotujúce lopatky (European Pharmacopoeia): kinetika rozpúšťania produktu je meraná v pevne danom objeme rozpúšťajúceho média, ktoré je miešané s pomocou štandardizovaného zariadenia; tento test sa rovnako vykonával s pomocou alternatívnej techniky k European Pharmacopoeia, ktorá využívala kontinuálnu prietochnú celu.

Spôsob opísaný v patente EP-A-0 330 532 vedie k novým formám dávkovania, v ktorých aktívna zložka, ktorá je ko-mikronizovaná s tuhým povrchovo aktívnym činidlom, vykazovala zvýšenú rozpustnosť fenofibrátu, a teda tiež zvýšenú biologickú dostupnosť, ktorá umožňovala pre danú úroveň účinnosti znížiť dennú dávku liečebného prostriedku v jednom prípade zo 100 mg na 67 mg a v ďalšom prípade z 300 mg na 200 mg.

Spôsob prípravy opísaný v tomto patente nie je však celkom uspokojivý, lebo nevedie k úplnej biologickej dostupnosti aktívnej zložky a ďalej rovnako vykazuje niektoré nevýhody. Pravda je, že s použitím techniky ko-mikronizácie fenofibrátu s tuhým povrchovo aktívnym činidlom dochádza k zlepšeniu rozpustnosti aktívnej zložky, ale jej rozpustenie zostáva stále neúplné.

Existuje teda potreba zvýšiť biologickú dostupnosť fenofibrátu tak, aby bola v rámci veľmi krátkeho časového úseku dosiahnutá úroveň približujúca sa 100 % (alebo v každom prípade úroveň lepšia ako nasledujúce limity: 10 % v priebehu 5 minút, 20 % v priebehu 10 minút, 50 % v priebehu 20 minút a 75 % v priebehu 30 minút v médiu tvorenom 1200 ml vody, ku ktorej je pridaná látka Polysorbate 80 v množstve 2 % alebo v médiu, ktoré je tvorené 1000 ml vody, ku ktorej je pridaný laurylsulfát sodný tak, aby jeho koncentrácia bola 0,025 M, pri rýchlosti miešania lopatkovým miešadlom dosahujúcim 75 otáčok/minúta), a to dokonca i v prípade, keď sú použité rozpúšťacie médiá vykazujúce nízky obsah povrchovo aktívnej látky.

Podstata vynálezu

Podľa predmetného vynálezu sa s prekvapením zistilo, že je možné vyriešiť tento problém s pomocou nového spôsobu prípravy farmaceutickej kompozície, ktorý spočíva v rozstrekaní suspenzie aktívnej zložky na inertný nosičový materiál, ktorý je rozpustný vo vode. Vynález sa teda rovnako týka farmaceutických prostriedkov pripravených týmto spôsobom.

V súčasnej dobe je už známe použitie polyméru ako napríklad polyvinylpyrolidónu, pri výrobe tabletiiek v koncentráciách pohybujúcich sa v rozmedzí od 0,5 % do 5 % hmotnostných s maximálnou koncentráciou 10 % hmotnostných. Polyvinylpyrolidón je v tomto prípade použitý ako spojivový materiál. Podobne je známe použitie polyméru, ako napríklad hydroxymetylpropylmetylcelulózy, ako granulačného spojiva. V európskej patentovej prihláške č. 0 519 144 sú opísané granulované častice tvorené slabo rozpustnou látkou omeprazol, ktoré sa získavajú rozstrekaním disperzie alebo suspenzie aktívnej látky v roztoku obsahujúcom tento polymér na inertné granule v granulačnom zariadení s fluidnou vrstvou. V tomto prípade je však tento polymér (HPMC alebo HPC) rovnako použitý iba ako granulačné spojivo, v množstve približne 50 % hmotnostných vzťahujúcich na hmotnosť aktívnej látky, čo s ohľadom na prítomnosť inertných granúl vykazujúcich značnú veľkosť (približne 700 μm) a na celkovú konečnú hmotnosť vedie k výsledným

obsahom aktívnej látky a polyméru, ktoré sú veľmi nízke a pohybujú sa rádovo iba niekoľkých percent vzťahujúcich na konečnú hmotnosť potiahnutej granule. Konečne je nutné upozorniť na skutočnosť, že rozmery inertných granulovitých častíc opísaných v tomto dokumente sú značne veľké, čo by v prípade fenofibrátov viedlo k výsledným produktom vykazujúcim objem, ktorý by bol príliš veľký pre orálny spôsob aplikácie.

Použitie polyméru, ako napríklad polyvinylpyrolidónu, na výrobu „tuhých disperzií“, je rovnako známe, s tým, že tieto disperzie sú všeobecne získavané súčasným zrážaním, spoločným tavením alebo miešaním, ktoré je vykonávané v kvapalnej fáze a je nasledované sušením. V tomto texte je opísaný spôsob, ktorý spočíva vo fixácii aktívnej zložky v izolovaných mikročasticiach na polyvinylpyrolidóne, kde v rámci tohto spôsobu nedochádza k problémom súvisiacim so slabým zmáčaním tuhej fázy a re-aglomeráciou častíc. V článku „Stable Solid Dispersion System Against Humidity,“ (Kuchiki a kol., Yakuzaijaku, 44, č. 1, 31 – 37 (1984)) je opísaná táto technika a jej použitie pri príprave tuhých disperzií za použitia polyvinylpyrolidónu. Množstvá PVP použité v tomto prípade sú veľmi vysoké a pomer medzi aktívnou zložkou a PVP sa pohybuje v rozmedzí od 1/1 do 1/20. V danom prípade nebol však použitý žiaden inertný nosný materiál.

V patente WO-A-96 01621 je ďalej opísaná kompozícia s trvalým uvoľňovaním, ktorá obsahuje inertné jadro (vo všetkých príkladoch oxid kremičitý) potiahnuté vrstvou obsahujúcou aktívnu látku v zmesi s hydrofilným polymérom, kde sa hmotnostný pomer aktívna látka/polymér pohybuje v rozmedzí od 10/1 do 1/2 a hmotnostný pomer aktívna látka/inertné jadro v rozmedzí od 5/1 do 1/2 a kde vonkajšia vrstva vykazuje schopnosť trvalého uvoľňovania. Tieto kompozície môžu byť stláčané. Týmto hydrofilným polymérom môže byť polyvinylpyrolidón. V tomto dokumente je rovnako opísaný spôsob prípravy tejto kompozície; napríklad v granuláčnom zariadení s fluidnou vrstvou je disperzia aktívnej látky v roztoku polyméru rozstrekovaná na inertné jadrá. Tento dokument sa týka iba kompozícií s trvalým uvoľňovaním, pričom technický problém, ktorý sa má vyriešiť, spočíva v stlačení

vonkajšej vrstvy prepožičiavajúcej schopnosť trvalého uvoľňovania, kde toto stlačenie sa má vykonať bez poškodenia tejto vonkajšej vrstvy.

Bez ohľadu na vyššie uvedené skutočnosti nie je v rámci doterajšieho stavu techniky známy alebo navrhnutý spôsob podľa tohto vynálezu.

Tento vynález sa teda týka fenofibrátového prostriedku s okamžitým uvoľňovaním obsahujúci:

- a) inertný, vo vode rozpustný nosičový materiál pokrytý prinajmenšom jednou vrstvou, ktorá obsahuje fenofibrátovú aktívnu látku v mikronizovanej forme vykazujúcu veľkosť menšiu ako 20 μm , hydrofilný polymér a prípadne tiež povrchovo aktívne činidlo, kde tento hydrofilný polymér predstavuje prinajmenšom 20 % hmotnostných zložky (a),
- b) prípadne tiež jednu alebo viacero vonkajších fáz alebo vrstiev.

V jednom z možných vyhotovení podľa vynálezu je povrchovo aktívne činidlo prítomné spolu s aktívnou látkou a s hydrofilným polymérom.

Vynález sa rovnako týka prostriedku obsahujúceho fenofibrát vykazujúci rozpustnosť prinajmenšom 10 % v priebehu 5 minút, 20 % v priebehu 10 minút, 50 % v priebehu 20 minút a 75 % v priebehu 30 minút, kde táto rozpúšťacia schopnosť je stanovená s pomocou metódy využívajúcej lopatkové miešadlo otáčajúce sa pri rýchlosti 75 otáčok/minúta v súlade s European Pharmacopoeia, pričom toto stanovenie je vykonané v rozpúšťacom médiu, ktoré je tvorené vodou obsahujúcou 2 % hmotnostné Polysorbátu 80 alebo v rozpúšťacom médiu, ktoré predstavuje voda obsahujúca 0,025 M laurylsulfátu sodného.

Vynález sa ďalej týka spôsobu prípravy tohto farmaceutického prostriedku, ktorý sa skladá z krokov:

- a) prípravy fenofibrátovej suspenzie v mikronizovanej forme s veľkosťou častíc menšou ako 20 μm v roztoku hydrofilného polyméru a prípadne tiež povrchovo aktívneho činidla,

- b) aplikovanie suspenzie pripravenej podľa kroku (a) na inertný, vo vode rozpustný nosičový materiál,
- c) prípadného potiahnutia takto získaných granúl jednou alebo viacerými fázami alebo vrstvami.

Krok (b) je vo výhodnom vyhotovení uskutočnený v granulačnom zariadení s fluidnou vrstvou.

Spôsob podľa vynálezu môže obsahovať krok, v ktorom sú produkty získané v rámci kroku (b) alebo (c) komprimované, pričom toto komprimovanie je vykonané spolu s ďalšími pomocnými látkami alebo bez týchto pomocných látok.

Vynález sa rovnako týka suspenzie fenofibrátu v mikronizovanej forme vykazujúcej veľkosť menšiu ako 10 μm v roztoku hydrofilného polyméru a prípadne tiež povrchovo aktívneho činidla.

Vynález bude v ďalšom podrobnejšie opísaný, a to s odkazom na priložené nákresy.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obr. 1 predstavuje graf porovnávacej štúdie rozpúšťacieho profilu prostriedku vo vyhotovení podľa vynálezu, ktorý je porovnaný s profilom produktu Lipanthyl® 200 M.

Obr. 2 predstavuje graf ilustrujúci porovnávaciú štúdiu rozpúšťacieho profilu prostriedku vo vyhotovení podľa vynálezu a profilu farmaceutických produktov komerčne dostupných na nemeckom trhu.

Výrazom v „mikronizovanej forme,“ je v kontexte tohto vynálezu myslená látka v časticovitej forme, kde rozmery častíc sú menšie alebo rovné približne 20 μm .

Vo výhodnom vyhotovení je tento rozmer menší alebo rovný približne 10 μm .

Výrazom „inertný, vo vode rozpustný nosičový materiál,“ je v rámci tohto vynálezu myslená akákoľvek látka, ktorá je všeobecne hydrofilná, farmaceuticky inertná, kryštalická alebo amorfná, vyskytuje sa v časticovitej forme, nevstupuje do chemickej reakcie za použitých pracovných podmienok, pričom táto látka je rozpustná vo vodnom médiu, hlavne potom v médiu tvorenom žalúdočnou kyselinou. Príklady týchto látok sú deriváty cukrov, ako napríklad laktózy, sacharózy, hydrolyzovaného škrobu (malto-dextrinov), atď. Vo vyhotovení podľa vynálezu sa môžu tiež použiť zmesi týchto látok. Veľkosť jednotlivých častíc tohto inertného nosného materiálu sa môže napríklad pohybovať v rozmedzí od 50 μm do 500 μm .

Výrazom „hydrofilný polymér,“ je v rámci tohto vynálezu chápaná akákoľvek zlúčenina, ktorá vykazuje vysokú molekulovú hmotnosť (napríklad vyššiu ako 300) a ktorá vykazuje dostatočnú afinitu voči vode tak, aby sa táto zlúčenina vo vode rozpúšťala a vytvárala gél. Príklady týchto polymérov sú polyvinylpyrolidón, poly(vinylalkohol), hydroxypropylcelulóza, hydroxymetylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza, želatína, atď. Vo vyhotovení podľa vynálezu môžu byť rovnako použité zmesi týchto látok.

Vo výhodnom vyhotovení podľa vynálezu je týmto hydrofilným polymérom polyvinylpyrolidón (PVP). PVP použitý vo vyhotovení podľa vynálezu vykazuje napríklad molekulovú hmotnosť pohybujúcu sa v rozmedzí od 10 000 do 100 000, vo výhodnom vyhotovení napríklad v rozmedzí od 20000 do 55 000.

Termín „povrchovo aktívne činidlo,“ je v rámci vynálezu použitý vo svojom konvenčnom význame. Vo vyhotovení podľa vynálezu sa môže použiť akákoľvek povrchovo aktívna látka, či už amfotérna, neionogénna, kationaktívna alebo aniónaktívna. Príklady týchto povrchovo aktívnych činidiel sú laurylsulfát sodný, monooleát, monolaurát, monopalmitát, monostearát alebo iný ester polyoxyetylén-sorbitanu, dioktylsulfojantaran sodný (DOSS), lecitín, stearylalkohol, cetostearylalkohol, cholesterol, polyoxyetyléndrivát ricínového oleja, glyceridy polyoxyetyléndrivátov mastných kyselín, poloxamér[®], atď. Vo vyhotovení podľa vynálezu môžu byť rovnako použité zmesi týchto látok.

Vo výhodnom vyhotovení je týmto povrchovo aktívnym činidlom laurylsulfát sodný, ktorý môže byť podrobený ko-mikronizácii s fenofibrátom.

Kompozície vo vyhotovení podľa vynálezu môžu navyše rovnako obsahovať akúkoľvek pomocnú látku, ktorá je bežne používaná v oblasti farmácie a chémie, a ktorá je kompatibilná s aktívnou látkou, ako napríklad spojivové materiály, plnidlá, pigmenty, dezintegračné činidlá, lubrikanty, zmáčadlá, tlmiace roztoky, atď. Príklady pomocných látok použiteľných vo vyhotovení podľa vynálezu sú mikrokryštalická celulóza, laktóza, škrob, koloidný oxid kremičitý, mastenec, glycerolestery, stearylfumarát sodný, oxid titaničitý, stearát horečnatý, kyselina steárová, zosieťovaný polyvinylpyrolidón (AC DI SOL[®]), karboxymetylový škrob (Explotab[®], Primojel[®]), hydroxypropylcelulóza, hydroxymetylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza, želatína, atď.

Výrazom „vonkajšia fáza alebo vrstva,“ je v rámci tohto vynálezu myslený akýkoľvek povlak na elemente (a) s aktívnou látkou (vytvárajúcou „jadro,“). Vo výhodnom vyhotovení podľa vynálezu môže byť prínosom mať k dispozícii jednu alebo viacero fáz alebo vrstiev nanesených na vrchné časti potiahnutého jadra. Vynález teda svojím rozsahom pokrýva jednoduché jadro opatrené jednou vrstvou, ale rovnako tiež niekoľko jadier vo fáze, ako je to v prípade tabletiiek, ktoré sa skladajú z „jadier,“ zmiešaných s fázou.

Táto vonkajšia vrstva obsahuje konvenčné pomocné prostriedky.

Vo vyhotovení podľa vynálezu je pri výrobe tabletiiek rovnako možné vytvoriť vrstvu obsahujúcu aditíva. V rámci tohto vyhotovenia obsahuje táto vonkajšia vrstva dezintegračné činidlo a napríklad lubrikant; kde takto potiahnuté a zmiešané granule môžu byť následne ľahko komprimované a jednoducho dezintegrované vo vode.

Prostriedky vo vyhotovení podľa vynálezu všeobecne obsahujú inertný, vo vode rozpustný nosičový materiál, ktorého obsah sa pohybuje v rozmedzí od 10 % do 80 % hmotnostných, vo výhodnom vyhotovení v rozmedzí od 20 % do 50 % hmotnostných, fenofibrát, ktorého obsah sa pohybuje v rozmedzí od 5 %

do 50 % hmotnostných, vo výhodnom vyhotovení v rozmedzí od 20 % do 45 % hmotnostných hydrofilný polymér, ktorého obsah sa pohybuje v rozmedzí od 20 % do 60 % hmotnostných, vo výhodnom vyhotovení v rozmedzí od 25 % do 45 % hmotnostných, povrchovo aktívne činidlo, ktorého obsah sa pohybuje v rozmedzí od 0 % do 10 % hmotnostných, vo výhodnom vyhotovení v rozmedzí od 0,1 % do 3 % hmotnostných, kde tieto percentuálne zastúpenia sa vzťahujú na celkovú hmotnosť kompozície, avšak bez zahrnutia vonkajšej fázy alebo vrstvy.

Táto vonkajšia vrstva alebo fáza, ak je prítomná, môže tvoriť až 80 % hmotnostných, vo výhodnom vyhotovení až 50 % hmotnostných vzťahujúcich sa na celkovú hmotnosť.

Tento hydrofilný polymér je prítomný v množstve, ktoré vo výhodnom vyhotovení predstavuje viac ako 25 % hmotnostných vzťahnutých na hmotnosť zložky (a).

Hmotnostný pomer fenofibrát/hydrofilný polymér sa môže napríklad pohybovať v rozmedzí od 1/10 do 4/1, vo výhodnom vyhotovení v rozmedzí od 1/2 do 2/1.

Ak je použité povrchovo aktívne činidlo, hmotnostný pomer povrchovo aktívne činidlo/hydrofilný polymér sa môže pohybovať napríklad v rozmedzí od 1/500 do 1/10, vo výhodnom vyhotovení napríklad v rozmedzí od 1/100 do 5/100.

V jednom z možných vyhotovení je kompozícia podľa vynálezu pripravená vo forme tabletiiek.

Táto tabletká je vo výhodnom vyhotovení pripravená stlačením elementov (a) (vo forme granúl) spolu s vonkajšou fázou.

V ďalšom z možných vyhotovení je tento prostriedok podľa vynálezu pripravený vo forme granúl uzatvorených vo vnútri kapsúl, napríklad želatínových kapsúl alebo vo vnútri vreciek.

Prostriedky podľa vynálezu sú vhodné najmä na aplikáciu aktívnych zložiek orálnym spôsobom.

Prostriedok podľa vynálezu je pripravený s pomocou nového spôsobu prípravy, v ktorého rámci sa vykonáva rozstrekovanie suspenzie aktívnej zložky v mikronizovanej forme v roztoku hydrofilného polyméru a prípadne tiež povrchovo aktívneho činidla na inertné jadrá.

Pokiaľ je prítomné povrchovo aktívne činidlo, môže byť aktívna látka podrobená ko-mikronizácii s týmto povrchovo aktívnym činidlom. V tomto prípade sa môže použiť postup uvedený v patente EP-A-0 330 532.

V rámci spôsobu vo vyhotovení podľa vynálezu je použitý princíp granulačného zariadenia s fluidným lôžkom, avšak s aplikáciou špecifických východiskových materiálov, aby sa tak získal výhodnejší rozpúšťací profil, a teda zvýšená biologická dostupnosť. Vo výhodnom vyhotovení je použitá suspenzia mikronizovanej aktívnej látky v roztoku hydrofilného polyméru a prípadne tiež povrchovo aktívneho činidla.

Technika granulácie vo fluidnej vrstve sa široko používa v oblasti farmaceutického priemyslu na prípravu kapsúl alebo tabletiiek. V rámci konvenčného spôsobu, známeho podľa doterajšieho stavu techniky, je práškovitý materiál alebo zmes práškovitých materiálov (aktívna látka + pomocné prostriedky) prevedená do suspenzie vo fluidnej vrstve v granulačnom zariadení a potom je roztok obsahujúci spojivový materiál a prípadne tiež povrchovo aktívne činidlo rozstrekovaný na túto fluidnú vrstvu, aby sa tak vytvorili granule. Metóda granulácie vo fluidnej vrstve je odborníkom z danej oblasti techniky dobre známa a je teda možné odkázať v tomto ohľade na štandardné práce, ako napríklad na Ritschelovu publikáciu „Die Tablette,“ (Ed. Cantor Aulendorf, str. 211 – 212).

V rámci vyhotovenia podľa vynálezu je, ako už bolo uvedené, uskutočnené rozstrekovanie suspenzie aktívnej látky v mikronizovanej forme spolu s hydrofilným polymérom na inertný nosičový materiál. Následne po granulácii sa vytvorené granule skladajú z kryštálov napríklad laktózy, ktoré sú izolované (alebo prípadne aglomerované s pomocou rozstrekovaného roztoku) a z častíc aktívnej látky a PVP, ktoré prilipli k povrchu týchto kryštálov. Tento granulát môže byť podobne tvorený potiahnutými kryštálmi, ktoré sú

aglomerované alebo môže byť dokonca tvorený týmito aglomerátmi, ktoré boli opatrené povlakom.

Kompozícia vo vyhotovení podľa vynálezu môže byť rovnako pripravená inými spôsobmi prípravy, ako napríklad rozstrekovaním roztoku mikronizovanej aktívnej zložky na inertný, vo vode rozpustný nosný materiál.

Granuláty získané týmto spôsobom môžu byť v prípade potreby opatrené vonkajším povlakom alebo komprimované do formy tabletiiek alebo môžu vytvárať aglomeráty.

Táto vonkajšia vrstva alebo vrstvy je/sú nanášané s pomocou konvenčných nanášacích techník, ako napríklad technikou nanášania v povliekacej panve alebo nanášaním vo fluidnom ťahovacom zariadení.

Pokiaľ je získaný granulát (či už obsahujúci alebo neobsahujúci následne nanesenú vrstvu) komprimovaný do formy tabletiiek, môže byť tento krok uskutočnený s pomocou akejkoľvek vhodnej konvenčnej techniky, ako napríklad s pomocou striedavého alebo rotačného stláčacieho zariadenia.

Významným východiskovým produktom je suspenzia aktívnej látky. Táto suspenzia je pripravená prevedením mikronizovanej aktívnej látky do suspenzie v roztoku obsahujúcom hydrofilný polymér a prípadne tiež povrchovo aktívne činidlo v roztoku v rozpúšťadle. Pokiaľ sa použije povrchovo aktívne činidlo, je toto činidlo privedené do roztoku v rozpúšťadle (nádoba + magnetické miešadlo alebo lopatkové miešadlo). Následne je hydrofilný polymér (PVP) prevedený za miešania do disperzie v skôr získanom roztoku. V závislosti od rozpustnosti polyméru sa tento polymér buď rozpustí v tomto roztoku alebo vytvorí gél alebo suspenziu vykazujúcu rôznu hustotu. Pri pokračujúcom miešaní je mikronizovaná aktívna látka vo forme jemnej sprchy dispergovaná do vyššie uvedeného roztoku alebo suspenzie, aby sa tak vytvorila homogénna suspenzia. Poradie týchto krokov môže byť rovnako obrátené. Použitie rozpúšťadla môže byť vodné alebo organické (napríklad etanol). Príkladom rozpúšťadla, ktoré sa môže použiť, je demineralizovaná voda.

Koncentrácia aktívnej látky v tejto suspenzii sa pohybuje v rozmedzí od 1 % do 40 % hmotnostných, vo výhodnom vyhotovení v rozmedzí od 10 % do 25 % hmotnostných.

Koncentrácia hydrofilného polyméru v tejto suspenzii sa pohybuje v rozmedzí od 5 % do 40 % hmotnostných, vo výhodnom vyhotovení v rozmedzí od 10 % do 25 % hmotnostných.

Koncentrácia povrchovo aktívneho činidla v tejto suspenzii sa pohybuje v rozmedzí od 0 % do 10 % hmotnostných, pričom vo výhodnom vyhotovení je nižšia ako 5 % hmotnostných.

Do rozsahu predmetného vynálezu rovnako patrí takto získaná suspenzia.

Bez tendencie obmedziť sa na určitú špecifickú teóriu, sa podľa predmetného vynálezu predpokladá, že tento nový spôsob umožní prostredníctvom použitia suspenzie mikronizovanej aktívnej látky v roztoku hydrofilného polyméru získať novú kompozíciu, v ktorej sa táto aktívna látka bude vyskytovať vo forme, ktorá nebude re-aglomerovaná.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Vynález bude v ďalšom bližšie opísaný s pomocou konkrétnych príkladov, ktoré sú iba ilustratívne a nijako neobmedzujú rozsah vynálezu.

Príklad 1

Príprava farmaceutického prostriedku fenofibrátu v uskutočnení podľa vynálezu

Bola pripravená kompozícia obsahujúca mikronizovaný fenofibrát, látku Plasdone[®], Capsulac[®] a laurylsulfát sodný ako zložku (a).

Tento mikronizovaný fenofibrát vykazoval veľkosť častíc približne 5 μm , kde táto veľkosť bola stanovená s pomocou meracieho zariadenia typu Coulter.

Produkt Plasdone K25[®] zodpovedal polyvinylpyrolidónu PVP ISP a produkt Capsulac 60[®] zodpovedal hrubo kryštalickému monohydrátu laktózy (Meggle) (veľkosť častíc pohybujúca sa v rozmedzí od 100 µm do 400 µm).

Laurylsulfát sodný (7 g) bol rozpustený vo vode (demineralizovaná voda, 1750 g) a mikronizovaný fenofibrát (350 g) bol prevedený do suspenzie v získanej zmesi (napríklad s pomocou skrutkovitého miešadla pohybujúceho sa rýchlosťou 300 otáčok/minúta, kde toto miešanie bolo vykonávané počas 10 minút, čo bolo nasledované použitím miešacieho zariadenia typu Ultra Turrax pracujúceho pri rýchlosti 10 000 otáčok/minúta, kde toto zariadenie bolo použité počas 10 minút). Následne sa za pokračujúceho miešania (vykonávaného s pomocou skrutkovitého miešadla) pridalo PVP (350 g), pričom toto miešanie sa vykonávalo tak dlho, kým tento PVP nebol rozpustený (30 minút). Takto získaný produkt bol prevedený cez sito (350 µm), aby sa eliminovali možné aglomeráty.

Oddelene sa vykonalo prevedenie laktózy (400 g) do suspenzie v granulačnom zariadení s fluidnou vzduchovou vrstvou (zariadenie Glatt[®] GPCG1 – typ Top Spray alebo ekvivalentný typ) a jej zahriatie na teplotu 40 °C.

Táto fenofibrátová suspenzia bola rozstrekovaná na laktózu. Tento krok sa vykonal za nasledujúcich podmienok: rozstrekovací tlak 2,1 bar (210 000 Pa), prietok vzduchu 70 m³/hodina, teplota vstupujúceho vzduchu 45 °C, teplota odchádzajúceho vzduchu 33 °C, teplota produktu 34 °C, čas rozstrekovania 3 hodiny.

Takto získaný granulát mohol byť umiestnený do kapsúl alebo prevedený do formy tabletiiek. Na tento účel sa mohla použiť akákoľvek konvenčná technika vhodná na prípravu týchto foriem dávkovania.

Na prevedenie do formy tabletiiek sa zmiešalo 191 g získaného granulátu (napríklad s pomocou miešacieho zariadenia umožňujúceho súčasné miešanie a drvenie, planétového miešacieho zariadenia alebo miešacieho zariadenia založeného na prevracaní), s vonkajšou fázou vykazujúcou nasledujúce zloženie:

- 56 g produktu Polyplasdone XL[®] (zosieťovaný polyvinylpyrolidón ISP, ktorý je opísaný v publikácii USA Pharmacopoeia „USP – NF„ pod názvom Crospovidone, vykazujúci priemernú molekulovú hmotnosť väčšiu ako 1000000);
- 88 g produktu Avicel[®] PH200 (mikrokryštalická celulóza);
- 3,5 g stearylfumarátu sodného (Mendell, U.S.A.);
- 2 g produktu Aerosil[®] 200 (koloidný oxid kremičitý).

Zosieťovaný polyvinylpyrolidón predstavoval dezintegračné činidlo, mikrokryštalická celulóza predstavovala spojivový materiál, stearylfumarát sodný predstavoval lubrikant a koloidný oxid kremičitý predstavoval činidlo na zlepšenie toku.

Tabletky sa mohli získať s pomocou striedavého stláčacieho zariadenia (napríklad zariadenie typu Korsch EKO) alebo s pomocou rotačného zariadenia (napríklad typu Fette Perfecta 2).

Týmto spôsobom bolo možné získať tabletky vykazujúce nasledujúce zloženie vyjadrené v miligramoch:

| | |
|---------------------------------|-------|
| - zložka (a) | |
| mikronizovaný fenofibrát | 100,0 |
| PVP | 100,0 |
| laktóza | 114,3 |
| laurylsulfát sodný | 2,0 |
| - vonkajšia fáza (alebo vrstva) | |
| zosieťovaný PVP | 92,7 |
| mikrokryštalická celulóza | 145,7 |
| stearylfumarát sodný | 5,8 |
| koloidný oxid kremičitý | 3,3. |

Príklad 2

Rozpúšťanie prostriedku podľa vynálezu a prostriedku podľa doterajšieho stavu techniky

a) Rozpúšťacie médium a procedúra na meranie rozpúšťania

Pri tomto postupe sa hľadalo rozpúšťacie médium, ktoré by bolo diskriminačné, teda inými slovami médium, v ktorom by dva produkty vykazujúce veľmi odlišné rozpúšťacie profily v žalúdočných štavách vykazovali veľmi odlišné rozpúšťacie krivky.

Na tento účel sa použilo vodné médium obsahujúce povrchovo aktívne činidlo, ktoré bolo predstavované látkou Polysorbate 80 (polyoxyetylén sorbitan – monooleát). Toto povrchovo aktívne činidlo je ľahko dostupné od rôznych dodávateľov, je predmetom monografie v súbore Pharmacopoeias a môže sa teda ľahko zahrnúť v rámci daného procesu (rovnako je predstavované vo vode rozpustným kvapalným produktom). Na daný účel sa môžu rovnako použiť ľahšie povrchovo aktívne činidlá.

Metóda využívajúca rotujúce lopatky (European Pharmacopoeia) sa použila za nasledujúcich podmienok: objem média 1200 ml, teplota média 37 °C, rýchlosť rotácie lopatiek 75 otáčok/minúta, vzorky odoberané každú 2,5 minúty.

Stanovenie rozpúšťaného množstva sa vykonávalo s pomocou spektrofotometrie. Tento test bol opakovaný šesťkrát.

b) Výsledky

Prostriedok podľa vynálezu bol tvorený dvoma tabletkami obsahujúcimi približne 100 mg fenofibrátu pripraveného podľa príkladu 1.

Prostriedok pripravený podľa doterajšieho stavu techniky predstavoval produkt Lipanthyl® 200M od spoločnosti Laboratoires Fournier, ktorý obsahoval 200 mg fenofibrátu (a ktorý zodpovedal kapsulám obsahujúcim 200 mg

fenofibrátu, ko-mikronizovaného s laurylsulfátom sodným a obsahujúceho laktózu, škrob podrobený predgelatinizácii, zosieťovaný polyvinylpyrolidón a stearát horčíka, v súlade s patentom EP-A-0 330 532).

Získané výsledky sú ukázané v grafickej forme na obr. 1, na ktorom sú vynesené percentá rozpúšťania, pričom zistené smerodajné odchýlky sú uvedené v zátvorkách.

Tieto výsledky zreteľne ukazujú, že prostriedky vo vyhotovení podľa vynálezu vykazovali rozpúšťacie profily, ktoré boli výrazne lepšie ako profily kompozícií pripravených podľa doterajšieho stavu techniky.

Tieto výsledky rovnako jasne ukázali, že v prípade kompozícií vo vyhotovení podľa vynálezu boli pozorované smerodajné odchýlky zreteľne nižšie ako v prípade kompozícií pripravených podľa doterajšieho stavu techniky.

Príklad 3

Štúdia biologickej dostupnosti prostriedkov podľa vynálezu a prostriedkov pripravených podľa doterajšieho stavu techniky

Test biologickej dostupnosti bol vykonaný na zdravých dobrovoľníkoch.

V rámci testu sa sledovali nasledujúce prostriedky:

- prostriedok podľa vynálezu: kapsula obsahujúca granule pripravené podľa príkladu 1 a obsahujúca 200 mg fenofibrátu,
- prvý prostriedok podľa doterajšieho stavu techniky: Lipanthyl® 200 od spoločnosti Laboratoires Fournier a obsahujúci 200 mg fenofibrátu, kde tento prostriedok je identický s prostriedkom podľa predchádzajúceho príkladu,
- druhý prostriedok podľa doterajšieho stavu techniky: Secalip® vo forme kapsúl (300 mg fenofibrátu vo forme troch kapsúl, z ktorých každá obsahuje 100 mg).

Táto štúdia bola vykonaná na šiestich zdravých dobrovoľníkoch, ktorí dostali jednu dávku fenofibrátu, pri minimálne šesťdennej perióde medzi

aplikáciami. Vzorky pre farmako-kinetickú analýzu boli odoberané po každej aplikácii v nasledujúcich časoch: 0,5 hodiny, 1 hodina, 2 hodiny, 3 hodiny, 4 hodiny, 5 hodín, 6 hodín, 8 hodín, 10 hodín, 12 hodín, 24 hodín, 36 hodín, 48 hodín, 72 hodín a 96 hodín následne po aplikácii lieku. Obsah fenofibrátovej kyseliny v plazme bol potom meraný v každej vzorke.

Získané výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke č. 1.

Tabuľka 1

| Produkt | Dávka (mg) | C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) | t_{max} (hod) | $t_{1/2}$ (hod) | AUC_{0-t} ($\mu\text{g.h/ml}$) | $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g.h/ml}$) |
|-----------------------------|------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|------------------------------------|---|
| Podľa vynálezu | 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_{max} : maximálna koncentrácia v plazme

t_{max} : čas potrebný na dosiahnutie C_{max}

$t_{1/2}$: polčas v plazme

AUC_{0-t} : plocha pod krivkou od 0 do t

$AUC_{0-\infty}$: plocha pod krivkou od 0 do ∞ .

Tieto výsledky zreteľne ukazujú, že prostriedok podľa vynálezu vykazuje rozpúšťací profil, ktorý predstavuje zlepšenie v porovnaní s kompozíciami podľa doterajšieho stavu techniky, čo vedie k podstatne zvýšenej biologickej dostupnosti aktívnej látky oproti biologickej dostupnosti získanej v prípade kompozícií pripravených podľa doterajšieho stavu techniky.

Príklad 4

Porovnanie rozpúšťacieho profilu kompozícií podľa vynálezu a rozpúšťacieho profilu produktov bežne dostupných na nemeckom trhu

Na nemeckom trhu existujú fenofibráty s okamžitým uvoľňovaním alebo s trvalým uvoľňovaním. Podobne ako vo Francúzsku, sú tu dostupné formy obsahujúce množstvo 100 mg a 300 mg (konvenčné) spolu s formami, ktoré obsahujú množstvo 67 mg a 200 mg (vykazujúce zvýšenú biologickú dostupnosť, podľa patentu EP-A-0 330 532). Týmito produktmi boli:

- Fenofibrate-Ratiopharm; Ratiopharm – Ulm;

Kapsula;

Zloženie: 100 mg fenofibrátu;

Pomocné látky: laktóza, kukuričný škrob, stearát horečnatý, farbivo E 171, želatína.

- Durafenat; Durachemie – Wolfratshausen

Kapsula;

Zloženie: 100 mg fenofibrátu;

Pomocné látky: laktóza, kukuričný škrob, stearát horečnatý, farbivo E 171, želatína.

- Normalip pro; Knoll – Ludwigshafen;

Kapsula;

Zloženie: 200 mg fenofibrátu;

Pomocné látky: Crospovidone, želatína, monohydrátlaktóza, stearát horečnatý, kukuričný škrob, laurylsulfát sodný, farbivo E 132 a E 171.

Porovnanie bolo vykonané medzi:

- tabletkou vo vyhotovení podľa vynálezu pripravenou podľa príkladu 1 (2 x 100 mg);
- produktom Normalip pro® (200 mg);
- produktom Lipanthyl® 200 M (200 mg) (podľa predchádzajúceho príkladu);
- produktom Fenofibrate – Ratiopharm® (2 x 100 mg);
- produktom Durafenat® (2 x 100 mg).

Tieto testy boli vykonané za rovnakých podmienok ako v predchádzajúcich príkladoch. Získané výsledky sú sumarizované na obr. 2.

Tieto testy zreteľne ukázali, že kompozície podľa vynálezu vykazovali výrazné zlepšené rozpúšťanie oproti kompozíciám podľa doterajšieho stavu techniky.

Je zrejmé, že tento vynález nie je obmedzený iba na opísané vyhotovenia, ale môže sa podrobiť mnohým variáciám, ktoré sú odborníkom známym v danej oblasti techniky ľahko dostupné.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Fenofibrátový prostriedok s okamžitým uvoľňovaním, **vyznačujúci sa tým, že obsahuje:**

a) inertný, vo vode rozpustný nosičový materiál pokrytý prinajmenšom jednou vrstvou, ktorá obsahuje fenofibrát v mikronizovanej forme vykazujúcej veľkosť menšiu ako 20 mikrometrov, hydrofilný polymér a prípadne tiež povrchovo aktívne činidlo, kde tento hydrofilný polymér tvorí prinajmenšom 20 % hmotnostných zložky (a);

b) prípadne tiež jednu alebo viacero vonkajších fáz alebo vrstiev.

2. Prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým, že spolu s fenofibrátom a hydrofilným polymérom obsahuje tiež povrchovo aktívnu látku.**

3. Prostriedok podľa nároku 1 alebo 2, **vyznačujúci sa tým, že týmto hydrofilným polymérom je polyvinylpyrolidón.**

4. Prostriedok podľa nároku 2 alebo 3, **vyznačujúci sa tým, že tento fenofibrát a táto povrchovo aktívna látka sú ko-mikronizované.**

5. Prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 4, **vyznačujúci sa tým, že touto povrchovo aktívnou látkou je laurylsulfát sodný.**

6. Prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, **vyznačujúci sa tým, že tento hydrofilný polymér tvorí prinajmenšom 25 % hmotnostných.**

7. Prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, **vyznačujúci sa tým, že hmotnostný pomer fenofibrát/hydrofilný polymér sa pohybuje v rozmedzí od 1/10 do 4/1.**

8. Prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, **vyznačujúci sa tým, že hmotnostný pomer fenofibrát/hydrofilný polymér sa pohybuje v rozmedzí od 1/2 do 2/1.**

9. Prostriedok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúci sa tým, že tento inertný, vo vode rozpustný nosný materiál je**

prítomný v množstve, ktoré sa pohybuje v rozmedzí od 10 % do 80 % hmotnostných, tento fenofibrát je prítomný v množstve, ktoré sa pohybuje v rozmedzí od 5 % do 50 % hmotnostných, tento hydrofilný polymér je prítomný v množstve, ktoré sa pohybuje v rozmedzí od 20 % do 60 % hmotnostných a táto povrchovo aktívna látka je prítomná v množstve, ktoré sa pohybuje v rozmedzí od 0 % do 10 % hmotnostných, kde tieto percentuálne zastúpenia sa vzťahujú na celkovú hmotnosť zložky (a).

10. Prostriedok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúci sa tým**, že tento inertný, vo vode rozpustný nosný materiál je prítomný v množstve, ktoré sa pohybuje v rozmedzí od 20 % do 50 % hmotnostných, tento fenofibrát je prítomný v množstve, ktoré sa pohybuje v rozmedzí od 20 % do 45 % hmotnostných, tento hydrofilný polymér je prítomný v množstve, ktoré sa pohybuje v rozmedzí od 25 % do 45 % hmotnostných a táto povrchovo aktívna látka je prítomná v množstve, ktoré sa pohybuje v rozmedzí od 0,1 % do 3 % hmotnostných, kde tieto percentuálne zastúpenia sa vzťahujú na celkovú hmotnosť zložky (a).

11. Prostriedok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúci sa tým**, že veľkosť jednotlivých častíc tohto inertného, vo vode rozpustného nosného materiálu sa pohybuje v rozmedzí od 50 mikrometrov do 500 mikrometrov.

12. Prostriedok obsahujúci fenofibrát, **vyznačujúci sa tým**, že vykazuje rozpustnosť prinajmenšom 10 % v priebehu 5 minút, 20 % v priebehu 10 minút, 50 % v priebehu 20 minút a 75 % v priebehu 30 minút, kde táto rozpúšťacia schopnosť je stanovená s pomocou metódy využívajúcej lopatkové miešadlo otáčajúce sa pri rýchlosti 75 otáčok/minútu v súlade s European Pharmacopoeia, pričom toto stanovenie je vykonané v rozpúšťacom médiu, ktoré je tvorené vodou obsahujúcou 2 % hmotnostné polysorbátu 80 alebo v rozpúšťacom médiu, ktoré je predstavované vodou obsahujúcou 0,025 M laurylsulfátu sodného.

13. Prostriedok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúci sa tým, že sa vyskytuje vo forme tabletiiek.**

14. Spôsob prípravy farmaceutického prostriedku podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúci sa tým, že sa skladá z krokov:**

- a) prípravy fenofibrátovej suspenzie v mikronizovanej forme s veľkosťou častíc menšou ako 20 mikrometrov v roztoku hydrofilného polyméru a prípadne tiež povrchovo aktívnej látky;
- b) aplikovanie suspenzie pripravenej podľa kroku (a) na inertný, vo vode rozpustný nosičový materiál;
- c) prípadného potiahnutia takto získaných granúl jednou alebo viacerými fázami alebo vrstvami.

15. Spôsob podľa nároku 14, **vyznačujúci sa tým, že krok (b) sa uskutoční v granulačnom zariadení s fluidnou vrstvou.**

16. Spôsob podľa nároku 14 alebo 15, **vyznačujúci sa tým, že obsahuje krok, v ktorého rámci sú produkty získané v kroku (b) alebo (c) podrobené komprimovaniu.**

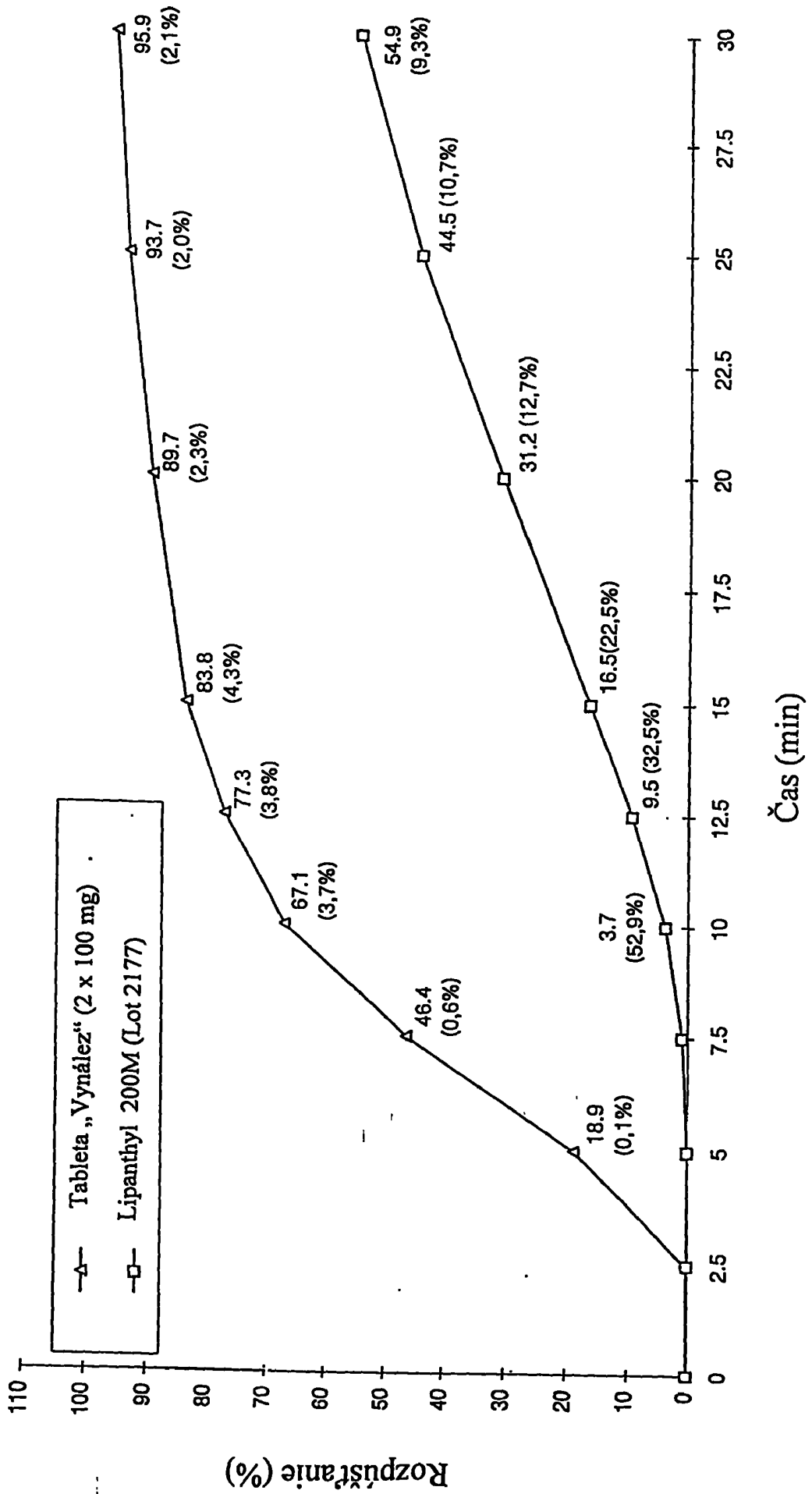
17. Suspenzia fenofibrátu v mikronizovanej forme, **vyznačujúca sa tým, že vykazuje veľkosť menšiu ako 20 mikrometrov, v roztoku hydrofilného polyméru a prípadne tiež povrchovo aktívnej látky.**

18. Suspenzia fenofibrátu podľa nároku 17, **vyznačujúca sa tým, že koncentrácia fenofibrátu sa pohybuje v rozmedzí od 1 % do 40 % hmotnostných, vo výhodnom vyhotovení v rozmedzí od 10 % do 25 % hmotnostných.**

19. Suspenzia fenofibrátu podľa nároku 17 alebo 18, **vyznačujúca sa tým, že koncentrácia hydrofilného polyméru sa pohybuje v rozmedzí od 5 % do 40 % hmotnostných, vo výhodnom vyhotovení v rozmedzí od 10 % do 25 % hmotnostných.**

20. Suspenzia fenofibrátu podľa nároku 17, 18 alebo 19, vyznačujúca sa tým, že povrchovo aktívna látka je prítomná v množstve, ktoré je menšie ako 5 % hmotnostných.

Obr. 1



Obr. 2

