



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112014032513-8 B1



(22) Data do Depósito: 23/10/2012

(45) Data de Concessão: 30/06/2020

(54) Título: FORMA DE DOSAGEM COMPREENDENDO FENOFIBRATO

(51) Int.Cl.: A61K 9/16.

(30) Prioridade Unionista: 25/06/2012 US 13/531,955.

(73) Titular(es): MYLAN, INC..

(72) Inventor(es): SARAT C. CHATTARAJ; GLENN ALLEN REDELMAN; ANDREW ALAN SHAW.

(86) Pedido PCT: PCT US2012061486 de 23/10/2012

(87) Publicação PCT: WO 2014/003810 de 03/01/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 23/12/2014

(57) Resumo: FORMULAÇÃO DE FENOFIBRATO Trata-se de várias formas de dosagem de fenofibrato que contêm uma pluralidade de microesferas ou partículas, em que as microesferas ou partículas incluem uma composição farmacêutica que compreende fenofibrato; de 0,3% a 10% em peso das microesferas ou partículas de um tensoativo; e de cerca de 5% a cerca de 15% em peso das microesferas ou partículas de um aglutinante celulósico solúvel em água ou dispersível em água. A razão de massa do fármaco para o aglutinante na forma de dosagem está entre cerca de 3,5: 1 e 4,5: 1; e a forma de dosagem produz uma primeira $C_{máx}$ in vivo que está entre cerca de 10% e cerca de 50% superior a uma $C_{máx}$ comparativa produzida por uma forma de dosagem comparativa. A forma de dosagem comparativa compreende o fármaco e o aglutinante em uma razão entre cerca de 5:1 e 15:1

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**FORMA DE DOSAGEM COMPREENDENDO FENOFIBRATO**".

ANTECEDENTES

REFERÊNCIA CRUZADA PARA PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Essa é uma Continuação em Parte do pedido Nº. US 13/531,955, depositado em 25 de junho de 2012. A descrição do pedido anterior é incorporada ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

CAMPO

[002] Essa invenção se refere, em geral, a formas de dosagem de fenofibrato de liberação imediata.

DESCRIÇÃO DA TÉCNICA RELACIONADA

[003] Fenofibrato é um princípio ativo que é solúvel de forma muito insuficiente em água, e a absorção de fenofibrato no trato digestivo é limitada. Um aumento em sua solubilidade leva a uma melhor absorção digestiva. Várias abordagens têm sido exploradas a fim de aumentar a solubilidade de fenofibrato, incluindo micronização do princípio ativo, adição de um tensoativo, e comicronização de fenofibrato com um tensoativo.

[004] O fenofibrato é solúvel livremente em metanol e acetonitrila, e insolúvel em água. Por não ter nenhum grupo ionizável, a solubilidade do fenofibrato não é influenciada por mudanças no pH do meio. Entretanto, a solubilidade em água de Fenofibrato pode ser melhorada na presença de tensoativos. Quando a concentração do lauril sulfato de sódio tensoativo, por exemplo, aumenta de 0,0 M para 0,1 M, a solubilidade do fenofibrato aumenta de 0,8 mg/L para 910,8 mg/L.

[005] Existem vários agentes reguladores de lipídeo, tais como atorvaestatina, cerivaestatina, ezetimiba, fluvaestatina, lovaestatina, pitavaestatina, pravaestatina, probucol, prosuvaestatina, simvaestatina e fibratos. Os fibratos são um grupo de fármacos os quais são conhe-

cidos como agentes hiperlipidêmicos. Os mesmos incluem benzafibrato, clofibrato, ciprofibrato, fenofibrato e genfibrosila. Os fibratos têm o efeito benéfico de abaixar os níveis de colesterol no sangue e consequentemente reduzir o risco de doença coronariana.

[006] O fenofibrato é um derivado de ácido fíbrico que tem sido comercializado desde o meio dos anos 1970's (1998 nos Estados Unidos) como um fármaco regulador de lipídeo. O nome químico do fenofibrato é ácido 2-[4-(4-clorobenzoíl) fenóxi]-2-metil-propriônico, 1-metil éster. O mesmo tem uma fórmula molecular $C_{20}H_{21}O_4Cl$ e um peso molecular de 360,83. O ponto de fusão do fenofibrato é de 79 °C a 82 °C. O fenofibrato é um sólido branco que é estável sob condições ordinárias. O fenofibrato é absorvido como ácido fenofíbrico, o qual é responsável pela atividade farmacológica.

[007] O fenofibrato tem uma solubilidade extremamente baixa em água de em torno de 6 microgramas/mL. Isso pode afetar adversamente a absorção de fármacos da substância do fármaco *in vivo*, levando a biodisponibilidade ruim. Consequentemente são necessárias maiores quantidades da substância do fármaco para alcançar os níveis no sangue desejados. A solubilidade ruim do fenofibrato também restringe as opções disponíveis para formular a substância do fármaco.

[008] Os padrões para biodisponibilidade e/ou bioequivalência dependem de diversos parâmetros transformados de log natural associados com a taxa e extensão de absorção. Especificamente, a taxa e extensão de absorção são medidas pelos parâmetros AUCL, AUCI, e $C_{m\acute{a}x}$. O parâmetro AUCL é a área sob a curva de concentração de plasma no tempo do tempo zero ao tempo t, onde t é o último ponto de tempo com concentração mensurável para formulação individual. O parâmetro AUCI é a área sob a curva de concentração de plasma no tempo do tempo zero ao tempo infinito. Adicionalmente, $C_{m\acute{a}x}$, algumas vezes referenciado como C_{pico} , é a concentração máxima de

plasma do fármaco. Para que dois produtos sejam bioequivalentes, o intervalo de confiança de 90% da média relativa de $C_{m\acute{a}x}$, AUCL, e AUCI do produto de teste para produto de referência deve ficar dentro de 80% a 125%.

[009] Muitos métodos têm sido usados para aumentar as taxas de dissolução de fármacos insuficientemente solúveis ou insolúveis em água em geral, e do fenofibrato em particular. Esses métodos incluem micronização de fenofibrato, microcristalização de fenofibrato, preparação de dispersões de fenofibrato sólido, e coprecipitação de fenofibrato com compostos inertes solúveis em água como veículos. Outros métodos incluem moagem do fenofibrato com um composto inerte insolúvel em água, de modo que o fenofibrato seja adsorvido no composto inerte.

[0010] O documento de Patente EP 256933 ensina grânulos de fenofibrato contendo fenofibrato micronizado. As partículas cristalinas de fenofibrato são menores do que 50 microns em tamanho. O fenofibrato micronizado pode ser granulado com vários tipos de polímeros aglutinantes, tais como polivinilpirrolidona, polímeros metacrílicos, derivados de celulose, e polietilenoglicóis, onde um é usado solvente orgânico para a granulação.

[0011] O documento de Patente EP 330532 ensina a melhorar a biodisponibilidade de fenofibrato por comicronização de fenofibrato com um agente umectante sólido ou tensoativo, tal como lauril sulfato de sódio. O comicronizado então é granulado por granulação úmida a fim de melhorar as capacidades de fluxo do pó e para facilitar preenchimento em cápsulas de gelatina. O comicronizado pode ser granulado com excipientes tais como lactose, amido, polivinil pirrolidona e/ou estearato de magnésio. A formulação da composição descrita no documento EP 330532 foi comparada à formulação descrita no documento de Patente EP 256933, discutido acima, e apresentou um au-

mento estatisticamente significativo na biodisponibilidade versus a formulação do documento EP 256933. Especificamente, 67 mg de fenofibrato na formulação do documento EP 330532 forneceu a mesma absorção *in vivo* que 100 mg de fenofibrato da formulação do documento EP 256933. Portanto, o processo descrito no documento EP 330532 levou a uma nova forma de dosagem na qual o ingrediente ativo, comicronizado com um sólido tensoativo, foi capaz de mostrar dissolução melhorada, e, portanto biodisponibilidade aumentada, o que faz com que seja possível, para um dado nível de eficácia, diminuir a dose diária do medicamento.

[0012] O documento de Patente Número U.S. 4.895.726 ensina a melhorar a biodisponibilidade do fenofibrato com o uso de uma composição contendo uma mistura comicronizada de partículas de fenofibrato e de um sólido tensoativo. A comicronização foi realizada em um moinho de jato de ar acelerado até que o pó obtido tivesse um tamanho médio de partícula fosse menor do que 15 microns. O pó foi misturado com lactose, amido e granulado. Os grânulos secos foram misturados com polivinilpirrolidona e estearato de magnésio e preenchidos em cápsulas de gelatina. O documento de Patente Número U.S. 4.895.726 ensina que não existe nenhuma diferença estatisticamente significativa entre a biodisponibilidade *in vivo* de 200 mg de fenofibrato comicronizado de acordo com a invenção do documento de Patente Número U.S. 4.895.726 e 300 mg de fenofibrato não micronizado. Em outras palavras, essa patente provou que fenofibrato comicronizado em uma dose de 200 mg é bioequivalente a uma dose de 300 mg de uma formulação não micronizada de fenofibrato de acordo com o documento EP 330532.

[0013] O documento de Patente Número U.S. 4.800.079 descreve um medicamento granular à base de fenofibrato, em que cada grânulo compreende um núcleo inerte, uma camada com base em fenofibrato,

e uma camada protetora. O medicamento é caracterizado pelo fato de que o fenofibrato está presente na forma de micropartículas cristalinas que têm um tamanho de menos do que 30 microns, e preferencialmente de menos do que 10 microns. A camada com base em fenofibrato inclui um aglutinante selecionado a partir do grupo que consiste de polímeros metacrílicos, polivinilpirrolidona, derivados de celulose, e polietilenoglicóis.

[0014] O documento de Patente Número U.S. 7.101.574 descreve uma composição farmacêutica na forma de grânulos, contendo microgrânulos neutros que suportam uma camada de uma composição que compreende fenofibrato micronizado, um tensoativo e uma ligação de celulose com derivado de celulose, preferencialmente hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), como um adjuvante de solubilização. O derivado de celulose representa menos do que 20 %, em peso da composição, enquanto que o fenofibrato está presente em uma quantidade superior a ou igual a 60%, em peso da composição farmacêutica. A composição farmacêutica relatada no documento de Patente Número U.S. 7.101.574 descreve a razão de massa fenofibrato:HPMC como sendo entre 5:1 e 15:1. A formulação descrita no documento de Patente Número U.S. 7.101.574 fornece biodisponibilidade aumentada do princípio ativo. O documento de Patente Número U.S. 7.101.574 compara o perfil de liberação *in vivo* de cápsulas de gelatina contendo os grânulos para cápsulas de gelatina descritos contendo uma dose equivalente à formulação do documento EP 330532, comercializado sob o nome comercial Lipanthyl 200M. A concentração máxima de plasma ($C_{m\acute{a}x}$) da formulação descrita sob condições de jejum foi relatada como sendo 4,71 microgramas/mL, comparada a uma $C_{m\acute{a}x}$ de 2,35 microgramas/mL obtida com a formulação do documento EP 330532.

[0015] Esta presente descrição fornece uma formulação que tem uma biodisponibilidade mais alta do que produtos comercialmente dis-

poníveis contendo fenofibrato, incluindo Cápsulas de ANTARA®, vendidas por Lupin Laboratories e contendo 130 mg de fenofibrato. As Cápsulas de ANTARA® são feitas de acordo com os ensinamentos do documento de Patente Número U.S. 7.101.574 e/ou o documento de Patente Número U.S. 7.863.331.

[0016] Em várias modalidades, a formulação da presente descrição compreende Fenofibrato ou um fármaco relacionado, HPMC, um tensoativo, tal como lauril sulfato de sódio, um suporte inerte, tal como esferas de açúcar (20 a 45 mesh ou 850 a 355 microns) e outros excipientes. Em várias modalidades, os suportes inertes podem ter um tamanho de 35 a 45 mesh (ou 500 a 355 microns). Em outras modalidades, os suportes inertes podem ter um tamanho de 20 a 25 mesh (ou 850 a 710 microns). A razão em peso de fenofibrato para HPMC está entre cerca de 3,5:1 e cerca de 4,5:1, e a quantidade de lauril sulfato de sódio está entre cerca de 0,3% e cerca de 10%, em peso. A formulação e método de fabricação de fenofibrato descritos neste documento fornecem uma melhoria em $C_{m\acute{a}x}$, comparada às cápsulas de ANTARA®. Em várias modalidades, a formulação e método de fabricação de fenofibrato descritos neste documento fornecem uma melhoria em $C_{m\acute{a}x}$ sem afetar significativamente os valores de AUCL e/ou AUCI, quando comparados às cápsulas de ANTARA®. Várias modalidades descritas no Novo quadro reivindicatório (total de -- reivindicações), incorporando as emendas às reivindicações conforme Emendas do PCT, este documento podem obter uma melhoria em $C_{m\acute{a}x}$ e um aumento em AUCL e/ou AUCI, comparados às cápsulas de ANTARA®.

SUMÁRIO

[0017] Neste documento é apresentado um sumário de várias modalidades. Podem ser feitas algumas simplificações e omissões no sumário a seguir, o qual é destinado ressaltar e introduzir alguns aspectos das várias modalidades exemplificativas, porém sem limitar o

escopo da invenção. Descrições detalhadas de uma modalidade exemplificativa preferida adequada para permitir que os indivíduos de conhecimentos comuns na técnica façam e usem os conceitos inventivos serão apresentadas em seções posteriores. Várias modalidades descritas neste documento se referem à forma de dosagem que compreende uma quantidade eficaz de ácido fenofíbrico, sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, ésteres farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, ou profármacos do mesmo. Em várias modalidades, a agente ativo é fenofibrato, um éster de ácido fenofíbrico o qual é hidrolisado para ácido fenofíbrico *in vivo*. O fenofibrato é um profármaco de ácido fenofíbrico.

[0018] Várias modalidades descritas neste documento se referem a uma formulação de fenofibrato que compreende uma forma de dosagem contendo uma pluralidade de microesferas ou partículas. As microesferas ou partículas compreendem coletivamente uma composição farmacêutica contendo um fármaco selecionado a partir do grupo que consiste de ácido fenofíbrico, sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, ésteres farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, e profármacos do mesmo; de 0,3% a 10%, em peso das microesferas ou partículas de um tensoativo; e de cerca de 5% a cerca de 15%, em peso das microesferas ou partículas de um aglutinante celulósico solúvel em água ou dispersível em água. As microesferas ou partículas podem compreender de cerca de 20% a cerca de 60%, em peso do fármaco. Em várias modalidades, as microesferas ou partículas podem compreender, cada uma, um núcleo inerte, sendo que a composição farmacêutica é revestida sobre o núcleo inerte.

[0019] Em várias modalidades, a razão de massa entre o fármaco e o aglutinante na forma de dosagem está entre cerca de 3,5:1 e 4,5:1, preferencialmente entre cerca de 3,8:1 e cerca de 4,4:1, mais preferencialmente entre cerca de 3,9:1 e cerca de 4,35:1. Em algumas mo-

dalidades, a forma de dosagem produz uma primeira $C_{m\acute{a}x}$ *in vivo* que está entre cerca de 10% e cerca de 50% mais alta, preferencialmente 20% a 45% mais alta, do que uma $C_{m\acute{a}x}$ comparativa produzida por forma de dosagem comparativa que compreende o farmaco e o aglutinante em uma razão de entre 5:1 e 15:1, onde a forma de dosagem comparativa compreende adicionalmente 1% a 10%, em peso do tensoativo. A forma de dosagem descrita neste documento e a forma de dosagem comparativa contm, cada uma, quantidades equivalentes do farmaco. Exemplos adequados de formas de dosagem comparativa incluem as formas de dosagem descritas nos Exemplos do documento de Patente N. U.S. 7.863.331 e os Exemplos do documento de Patente N. U.S. 7.101.574.

[0020] Em certas modalidades, onde a composição farmacêutica compreende cerca de 45% a cerca de 55%, em peso do dito farmaco, com base no peso das microesferas ou partículas, a forma de dosagem produz uma $C_{m\acute{a}x}$ *in vivo* que está entre cerca de 10% e cerca de 30% superior a uma $C_{m\acute{a}x}$ comparativa da forma de dosagem comparativa. Em outras modalidades, onde a composição farmacêutica compreende cerca de 25% a cerca de 35%, em peso do farmaco, com base no peso das microesferas ou partículas, a forma de dosagem produz uma $C_{m\acute{a}x}$ *in vivo* que está entre cerca de 35% e cerca de 50% superior a uma $C_{m\acute{a}x}$ comparativa da forma de dosagem comparativa.

[0021] Em várias modalidades, a forma de dosagem compreende uma pluralidade de primeiras microesferas ou primeiras partículas; e uma pluralidade de segundas microesferas ou segundas partículas. Cada uma das primeiras microesferas ou primeiras partículas compreende de cerca de 45% a cerca de 55%, em peso do fenofibrato farmaco, de 0,3% a 10%, em peso de um tensoativo; e de cerca de 5% a cerca de 15%, em peso de um aglutinante celulósico solúvel em água

ou dispersível em água. A razão de massa entre o fármaco e o aglutinante nas ditas primeiras microesferas ou primeiras partículas está entre cerca de 3,5:1 e 4,5:1. Cada uma das segundas microesferas ou segundas partículas compreende de cerca de 25% a cerca de 35%, em peso do fenofibrato fármaco, de 0,3% para 10%, em peso de um tensoativo; e de cerca de 5% a cerca de 15%, em peso de um aglutinante celulósico solúvel em água ou dispersível em água. A razão de massa entre o fármaco e o aglutinante nas segundas microesferas ou segundas partículas está entre cerca de 3,5:1 e cerca de 4,5:1. Em várias modalidades, a forma de dosagem que compreende uma combinação de primeiras microesferas ou primeiras partículas e segundas microesferas ou segundas partículas produz uma $C_{máx}$ *in vivo* que é maior do que uma $C_{máx}$ produzida por uma forma de dosagem contendo apenas as primeiras microesferas, e menos do que uma $C_{máx}$ produzida por uma forma de dosagem contendo apenas as segundas microesferas.

[0022] A forma de dosagem que compreende uma combinação de primeiras microesferas ou primeiras partículas e segundas microesferas ou segundas partículas contém de 20% a 80%, em peso das primeiras microesferas ou primeiras partículas, preferencialmente entre 30% e 70%, em peso das primeiras microesferas ou primeiras partículas, mais preferencialmente entre 40% e 60%, em peso das primeiras microesferas ou primeiras partículas, com base no peso total de todas as microesferas ou partículas. A razão precisa das primeiras microesferas ou primeiras partículas para as segundas microesferas ou segundas partículas pode ser ajustada para controlar a $C_{máx}$. Por exemplo, a forma de dosagem que compreende 30%, em peso das primeiras microesferas e 70% das segundas microesferas exibirá uma $C_{máx}$ mais alta do que a forma de dosagem que compreende 70%, em peso das primeiras microesferas e 30% das segundas microesfe-

ras.

[0023] Várias modalidades descritas neste documento se referem à forma de dosagem que compreende uma pluralidade de microesferas ou partículas, onde as microesferas ou partículas compreendem uma composição farmacêutica contendo de cerca de 20% a cerca de 55%, em peso de um fármaco selecionado a partir do grupo que consiste de ácido fenofíbrico, sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, ésteres farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, e profármacos do mesmo; de 0,3% a 10%, em peso das ditas microesferas ou partículas de um tensoativo; e de cerca de 5% a cerca de 15%, em peso de um aglutinante celulósico solúvel em água ou dispersível em água. A razão de massa entre o fármaco e o aglutinante na forma de dosagem está entre cerca de 3,5:1 e 4,5:1.

[0024] De acordo com várias modalidades descritas neste documento, o tensoativo usado na composição farmacêuticas descritas neste documento pode ser tensoativos aniônicos, tensoativos não iônicos, ou tensoativos catiônicos, preferencialmente tensoativos aniônicos. Um tensoativo preferido é lauril sulfato de sódio.

[0025] Os padrões para biodisponibilidade dependem de diversos parâmetros transformados de log natural associados com a taxa e extensão de absorção. Especificamente, a biodisponibilidade depende dos parâmetros $C_{\text{máx}}$, AUCL, e AUCL, o intervalo de confiança de 90% da média relativa de $C_{\text{máx}}$, AUCL, e AUCI do produto de teste para produto de referência deve ficar dentro de 80% a 125%.

[0026] Várias modalidades descritas neste documento se referem a uma forma de dosagem que é mais biodisponível do que cápsulas de ANTARA® que tenham uma quantidade equivalente de fenofibrato, e, portanto não é bioequivalente a cápsulas de ANTARA® que tenham uma quantidade equivalente de fenofibrato. Especificamente, as formas de dosagem descritas neste documento exibem uma $C_{\text{máx}}$

mais alta do que cápsulas de ANTARA® que tenham uma quantidade equivalente de fenofibrato. A forma de dosagem descrita compreende uma quantidade definida de fenofibrato, a qual pode ficar entre 40 e 200 mg de fenofibrato, preferencialmente entre 40 e 160 mg de fenofibrato micronizado. Em várias modalidades, a composição descrita tem uma alta biodisponibilidade, com uma $C_{máx}$ que está entre 10% e 50% mais alta, preferencialmente entre 20% e 45% mais alta, do que cápsulas de ANTARA® que tenham uma quantidade equivalente de fenofibrato. Em várias modalidades, a razão de AUCL ou AUCI da composição descrita para cápsulas de ANTARA® que têm uma quantidade equivalente de fenofibrato, fica dentro da faixa de 80% a 125%.

[0027] Em várias modalidades descritas neste documento, as composições descritas têm um valor de AUCL ou de AUCI que é superior ao valor de AUCL ou AUCI correspondente para cápsulas de ANTARA® que têm uma quantidade equivalente de fenofibrato, bem como uma $C_{máx}$ que é superior à $C_{máx}$ correspondente para cápsulas de ANTARA®. Mais especificamente, as composições descritas podem ter um valor de AUCL ou um AUCI que é pelo menos 10% maior, preferencialmente 10% a 50% maior, mais preferencialmente 10% a 30% maior, do que o valor de AUCL ou AUCI correspondente para cápsulas de ANTARA®.

[0028] Várias formas de dosagem descritas neste documento também têm uma biodisponibilidade mais alta do que as formas de dosagem descritas nos Exemplos do documento de Patente Nº. U.S. 7.863.331 e nos Exemplos do documento de Patente Nº. U.S. 7.101.574.

[0029] As formas de dosagem de fenofibrato descritas neste documento podem ser usadas para reduzir os níveis de colesterol em pacientes com risco de doença cardiovascular. As formas de dosagem

de fenofibrato descritas neste documento reduzem os níveis tanto de lipoproteína de baixa densidade (LDL) como de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), bem como aumentam os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) e reduzem o nível de triglicéridos. As formas de dosagem de fenofibrato descritas neste documento podem ser usadas sozinhas, ou em conjunto com estatinas no tratamento de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0030] A fim de entender melhor as várias modalidades exemplificativas, é feita referência aos desenhos anexos, em que:

[0031] A Figura 1 mostra a concentração de fenofibrato em plasma ao longo do tempo em consequência da administração de cápsulas de ANTARA® de 130 mg e administração de cápsulas de 130 mg de acordo com o exemplo 4.

[0032] A Figura 2 e a Figura 3 mostram a concentração de fenofibrato em plasma ao longo do tempo em consequência da administração de cápsulas de ANTARA® de 130 mg e administração de cápsulas de 130 mg de acordo com exemplo 4.

[0033] A Figura 4 mostra a concentração de fenofibrato em plasma ao longo do tempo em consequência da administração de cápsulas de ANTARA® de 130 mg e administração de cápsulas de 130 mg de acordo com o exemplo 6.

[0034] A Figura 5 mostra a concentração de fenofibrato em plasma ao longo do tempo em consequência da administração cápsulas de ANTARA® de 130 mg e administração de cápsulas de 130 mg de acordo com o exemplo 7.

[0035] A Figura 6 e a Figura 7 mostram a concentração de fenofibrato em plasma ao longo do tempo em consequência da administração de cápsulas de ANTARA® de 130 mg e administração de cápsulas de 130 mg de acordo com o exemplo 8.

DESCRIÇÃO DETALHADA

1. FORMAS DE DOSAGEM QUE SÃO BIOEQUIVALENTES A CÁPSULAS DE ANTARA®

[0036] Certas modalidades descritas neste documento se referem a formas de dosagem que compreendem uma combinação de microesferas de alta biodisponibilidade e microesferas de baixa biodisponibilidade. Em certas modalidades, as microesferas contendo fenofibrato de alta biodisponibilidade contêm fenofibrato micronizado, um tensoativo, e um aglutinante o qual é solúvel em água ou dispersível em água. Aglutinantes adequados incluem hidroxipropilmetilcelulose (HPMC); hidroxipropil celulose; hidroxietil celulose; carboximetilcelulose; povidona e quitosana, sendo que o HPMC é um aglutinante preferido. Um aglutinante HPMC adequado é disponível comercialmente sob o nome comercial Pharmacoat® 603, do Harke Group.

[0037] Em certas modalidades, as microesferas de baixa disponibilidade contendo fenofibrato contêm fenofibrato micronizado, e um aglutinante que é solúvel em água ou dispersível em água. Aglutinantes adequados incluem hidroxipropilmetilcelulose (HPMC); hidroxipropil celulose; hidroxietil celulose; carboximetilcelulose; povidona e quitosana, sendo que o HPMC é um aglutinante preferencial.

[0038] Em várias modalidades, as microesferas contendo fenofibrato de alta biodisponibilidade contêm um tensoativo em uma quantidade de entre cerca de 0,3%, em peso e cerca de 10%, em peso, preferencialmente entre cerca de 0,5%, em peso e cerca de 5%, em peso, mais preferencialmente entre cerca de 0,5%, em peso e cerca de 3%, em peso. As microesferas de baixa disponibilidade contendo fenofibrato contêm um tensoativo em uma quantidade de entre cerca de 0%, em peso e cerca de 0,25%, em peso, preferencialmente entre cerca de 0%, em peso e cerca de 0,05%, em peso, mais preferencialmente 0%, em peso.

[0039] As microesferas de baixa disponibilidade contendo fenofibrato (microesferas lentas) e as microesferas contendo fenofibrato de alta biodisponibilidade (microesferas rápidas) podem ser coadministradas em uma única forma de dosagem. As microesferas de baixa disponibilidade contendo fenofibrato e as microesferas contendo fenofibrato de alta biodisponibilidade podem ser combinadas e preenchidas dentro de um invólucro de gelatina dura para formar uma cápsula.

[0040] Alternativamente, as mesmas podem ser combinadas com um aglutinante solúvel em água ou dispersível em água, e comprimidas juntamente com excipientes de comprimido para formar uma forma de dosagem oral sólida de liberação imediata tal como um comprimido. Esses comprimidos podem incluir uma combinação de microesferas lentas e microesferas rápidas misturadas juntas e combinadas com o aglutinante e excipientes antes da compressão. Como uma alternativa, microesferas lentas podem ser misturadas com o aglutinante e excipientes antes de uma primeira etapa de compressão para formar uma primeira camada contendo microesferas lentas; e então as microesferas rápidas podem ser combinadas com o aglutinante e excipientes antes de uma segunda etapa de compressão. Na segunda etapa de compressão, a formulação de microesferas rápidas e aglutinante é depositada sobre a primeira camada, e a formulação de microesferas rápidas é comprimida para formar uma camada bicomprimida. Se desejado, podem ser adicionados corantes adequados a qualquer das ou tanto à formulação microesfera lenta como à formulação de microesfera rápida de modo que as camadas da camada bicomprimida sejam visualmente distinguíveis.

[0041] Alternativamente, a formulação de microesferas rápidas pode ser comprimida inicialmente para formar a primeira camada, com a segunda camada contendo a formulação de microesferas lentas.

[0042] Em várias modalidades, as microesferas rápidas e as mi-

croesferas lentas podem ser combinadas, e então misturadas com excipientes adequados, que incluem um aglutinante, uma carga solúvel em água ou dispersível em água, um desintegrante e/ou um lubrificante. A mistura resultante pode ser comprimida em múltiplos minicomprimidos, os quais podem então ser encapsulados em um invólucro de cápsula de gelatina dura de duas peças de tamanho adequado.

[0043] Em outras modalidades, as microesferas rápidas podem ser misturadas com excipientes adequados, e então comprimidas em múltiplos minicomprimidos. De maneira similar, as microesferas lentas podem ser misturadas com excipientes adequados, e então comprimidas em múltiplos minicomprimidos. Os minicomprimidos contendo as microesferas rápidas podem ser misturados com os minicomprimidos contendo as microesferas lentas, e a mistura resultante pode então ser encapsulada em um invólucro de cápsula de gelatina dura de duas peças de tamanho adequado. Em várias modalidades, os minicomprimidos contendo as microesferas rápidas e os minicomprimidos contendo as microesferas lentas contêm quantidades iguais de fenofibrato, e são combinadas em uma razão predeterminada. Em várias modalidades, uma cápsula contendo minicomprimidos contendo microesferas rápidas e minicomprimidos contendo microesferas lentas contém de 50% a 80% de minicomprimidos contendo microesferas rápidas e de 20% a 50% de minicomprimidos contendo as microesferas lentas.

[0044] Em várias modalidades, a dosagem de fenofibrato pode assumir a forma de múltiplos comprimidos para serem coadministrados. Em várias modalidades, um primeiro comprimido pode conter fenofibrato apenas na forma de microesferas rápidas (um comprimido rápido), enquanto que um segundo comprimido pode conter apenas fenofibrato na forma de microesferas lentas (um comprimido lento). Com

essa abordagem, um comprimido lento pode ser coadministrado com pelo menos um comprimido rápido, preferencialmente de um a três comprimidos rápidos.

[0045] Em várias modalidades, pode ser preparado um comprimido contendo microesferas rápidas ou uma combinação de microesferas lentas e rápidas como descrito neste documento, e então combinado com um pó granulado de fenofibrato e encapsulado em um invólucro de cápsula de gelatina dura de duas peças de tamanho adequado. Alternativamente, uma combinação de microesferas rápidas e pó granulado de fenofibrato podem ser encapsulados para alcançar o perfil de liberação desejado do fármaco.

[0046] Em várias modalidades, as microesferas lentas e rápidas também podem ser fabricadas por tecnologia de extrusão e esferonização. Como uma alternativa a microesferas lentas e rápidas, as formas de dosagem descritas neste documento podem ser fabricadas a partir de grânulos fabricados por técnicas de secagem por pulverização. Por exemplo, uma pasta de fenofibrato, um aglutinante celulósico, e um tensoativo em uma quantidade de entre cerca de 0,3%, em peso e cerca de 10%, em peso, com base em conteúdo de sólidos, pode ser seca por pulverização para formar grânulos rápidos. Uma pasta de fenofibrato, um aglutinante celulósico, e um tensoativo em uma quantidade de entre cerca de 0%, em peso e cerca de 0,25%, em peso, com base em conteúdo de sólidos, pode ser seca por pulverização para formar grânulos lentos. Os grânulos rápidos e lentos podem ser usados como substitutos para microesferas rápidas e lentas.

[0047] Em várias modalidades, as microesferas ou grânulos de fenofibrato podem ser usados para fabricar produtos farmacêuticos em combinação. Em algumas modalidades, os produtos de combinação podem conter fenofibrato e um segundo fármaco, tal como uma

estatina, niacina, ou metformina. Os produtos de combinação podem ser fabricados aplicando-se uma suspensão de fenofibrato sobre um material de núcleo, onde o material de núcleo contém pelo menos um farmacêutico ativo, tal como uma estatina, niacina, ou metformina.

[0048] Em algumas modalidades, as microesferas lentas e rápidas podem ser combinadas e preenchidas em uma embalagem vedada de dose unitária. Os conteúdos da embalagem podem ser dispersos em um líquido tal como suco ou água, e o paciente pode beber a dispersão resultante.

[0049] Em várias modalidades, a razão das microesferas rápidas e lentas (microesferas rápidas:microesferas lentas) nas formas de dosagem descritas neste documento está entre 50:50 e 90:10, preferencialmente entre 60:40 e 90:10, sendo a mais preferencial entre cerca de 75:25 e 80:20, As microesferas descritas neste documento podem ser preparadas pulverizando-se a suspensão da camada de fármaco sobre núcleos inertes, preferencialmente núcleos inertes que têm um tamanho de partícula de 20 a 50 mesh, ou seja, 300 microns a 850 microns. Em algumas modalidades, os núcleos inertes podem ter um tamanho de 20 a 25 mesh, ou seja, de 710 a 850 microns. Em outras modalidades, os núcleos inertes podem ter um tamanho de 35 a 45 mesh, ou seja, de 355 a 500 microns. Em modalidades adicionais, as microesferas rápidas podem ser feitas a partir de núcleos inertes que têm um tamanho mesh de entre 20 mesh e 25 mesh, enquanto que as microesferas lentas podem ser feitas a partir de núcleos inertes que têm um tamanho mesh de entre 35 mesh e 45 mesh. Em outras modalidades, as microesferas rápidas podem ser feitas a partir núcleos de 35 a 45 mesh, enquanto que as microesferas lentas podem ser feitas a partir de núcleos de 20 a 25 mesh.

[0050] Em uma modalidade, um aglutinante HPMC é solubilizado

em água ou um solvente orgânico polar. O fenofibrato micronizado é adicionado à solução aglutinante para formar uma suspensão de fármaco. O tensoativo é adicionado à suspensão de fármaco. Opcionalmente, um antiespumante agente é incorporado à suspensão de fármaco. Agentes antiespumantes adequados incluem silicones, tais como dimeticona. Os solventes adequados incluem solventes Classe 3, ou seja, solventes de baixo potencial tóxico. Solventes Classe 3 preferidos incluem solventes polares adequados para dissolver ou dispersar o HPMC, tal como água, Acetona, Anisola, 1-Butanol, 2-Butanol, 3 - Metil- 1-butanol, Metil etil cetona, Metil isobutil cetona, 2-Metil-1-propanol, Dimetil sulfóxido, Etanol, 1-Pentanol, 1-Propanol, e 2-Propanol, e misturas dos mesmos. A suspensão de fármaco resultante é homogeneizada, e então pulverizada sobre as esferas de açúcar. Em várias modalidades, a suspensão de fármaco é homogeneizada por um mínimo de 8 horas, preferencialmente de 8 a 48 horas, mais preferencialmente de 8 a 24 horas, sendo o mais preferencial de 8 a 10 horas, antes de pulverizar sobre os núcleos inertes.

[0051] Em várias modalidades, as microesferas descritas neste documento podem ser preparadas pulverizando-se a suspensão da camada de fármaco sobre os núcleos inertes feitos a partir de materiais inertes insolúveis, tais como dióxido de silício, diidrato de fosfato de cálcio, fosfato dicálcico, diidrato de sulfato de cálcio, celulose microcristalina, derivados de celulose, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico anidro, monohidrato de fosfato de cálcio dibásico, fosfato de cálcio tribásico, carbonato de magnésio, óxido de magnésio e carbono ativado. Em várias modalidades, as microesferas descritas neste documento podem ser preparadas pulverizando-se a suspensão da camada de fármaco sobre núcleos solúveis, tais como esferas de açúcar, mais particularmente, esferas de açúcares selecionados a partir do grupo que consiste de semelhantes à dextrose, lactose, lac-

tose anidra, lactose seca por pulverização, monidrato de lactose, manitol, amidos, sorbitol, e sacarose. Outros materiais que podem ser usados como núcleos inertes incluem materiais plásticos inertes insolúveis, tais como microesferas de núcleo esféricas ou quase esféricas de cloreto de polivinila ou poliestireno. Podem ser usadas misturas desses materiais de núcleo. Em certas modalidades, microesferas de baixa disponibilidade contendo fenofibrato (microesferas lentas) podem ser preparadas com o uso de um material de núcleo diferente a partir de microesferas contendo fenofibrato de alta biodisponibilidade (microesferas rápidas).

[0052] Em várias modalidades, a suspensão de fármaco é pulverizada sobre os núcleos inertes contendo um tensoativo. Tensoativos adequados incluem tensoativos aniônicos, tensoativos não iônicos, tensoativos catiônicos, ou misturas dos mesmos. Preferencialmente, os tensoativos são tensoativos aniônicos. Tensoativos aniônicos adequados incluem oleato de sódio, dodecil sulfato sódio, sódio dietilhexil sulfossucinato, dimetilhexil sulfossucinato de sódio, di-2-etilacetato de sódio, 2-etilhexil sulfato de sódio, lauril sulfato de sódio; undecano-3-sulfato sódio, etilfenilundecanoato de sódio, e sabões de carboxilato. Os tensoativos aniônicos preferidos incluem tensoativos sulfato monoéster C8 a C24. Os tensoativos aniônicos mais preferidos incluem sódio 2-etilhexil sulfato, lauril sulfato de sódio; e undecano-3-sulfato de sódio. Os tensoativos catiônicos adequados incluem benzalcônio halogeneto. Os tensoativos não iônicos adequados incluem alcoóis etoxilados C8 a C28, mono-, di-, e triésteres de glicerol, e Polisorbato 80. Em várias modalidades, as microesferas de baixa disponibilidade contendo fenofibrato (microesferas lentas) podem ser preparadas com o uso de um tensoativo diferente de microesferas contendo fenofibrato de alta biodisponibilidade (microesferas rápidas). Em várias modalidades, as microesferas lentas incluem de 0% a cerca de 0,25%, em peso

de um tensoativo, preferencialmente de 0% a cerca de 0,05%, em peso de um tensoativo, mais preferencialmente de 0%, em peso de um tensoativo. Em várias modalidades, as microesferas rápidas incluem de cerca de 0,3% a cerca de 10%, em peso de um tensoativo, preferencialmente de 0,3% a cerca de 5%, em peso de um tensoativo, mais preferencialmente de cerca de 0,5% a cerca de 2%, em peso de um tensoativo.

[0053] Em várias modalidades, as microesferas lentas contêm entre cerca de 30% e cerca de 80% de fenofibrato micronizado, relativo ao peso total das microesferas lentas. Preferencialmente, as microesferas lentas contêm entre cerca de 40% e cerca de 59% de fenofibrato micronizado, mais preferencialmente entre cerca de 45% e cerca de 55% de fenofibrato micronizado. As microesferas podem conter entre cerca de 30% e cerca de 59% de fenofibrato micronizado, relativo ao peso total das microesferas lentas. Preferencialmente, as microesferas rápidas contêm entre cerca de 40% e cerca de 59% de fenofibrato micronizado, mais preferencialmente entre cerca de 45% e cerca de 55% de fenofibrato micronizado.

[0054] As microesferas rápidas descritas neste documento contêm fenofibrato e um aglutinante em uma razão de fenofibrato:aglutinante de cerca de 1:1 a menos do que 5:1, preferencialmente de cerca de 2:1 a cerca de 4,5:1, mais preferencialmente de cerca de 3,5:1 a cerca de 4,5:1. Em várias modalidades, o aglutinante é HPMC. Em várias modalidades, as microesferas rápidas descritas neste documento contêm fenofibrato e HPMC em uma razão de fenofibrato:HPMC de cerca de 4:1. Em algumas modalidades, as microesferas rápidas compreendem adicionalmente de 0,3% a cerca de 10%, em peso de lauril sulfato de sódio, preferencialmente de 0,5% a cerca de 2%, em peso de lauril sulfato de sódio.

[0055] As microesferas lentas descritas neste documento contêm

fenofibrato e um aglutinante em uma razão de fenofibrato:aglutinante de mais do que 5:1 a cerca de 15:1, preferencialmente de cerca de 6:1 a cerca de 12:1, mais preferencialmente de cerca de 7:1 a cerca de 9:1. Em várias modalidades, o aglutinante é HPMC, e as microesferas lentas contêm fenofibrato e HPMC em uma razão de fenofibrato:HPMC de cerca de 8:1. Em algumas modalidades, as microesferas lentas compreendem adicionalmente de 0% a cerca de 0,25%, em peso de lauril sulfato de sódio, e são preferencialmente livres de lauril sulfato de sódio.

[0056] O fenofibrato, que é um profármaco de ácido fenofíbrico, pode ser usado como um pó de fenofibrato micronizado. O pó de fenofibrato pode ser a Forma I de fenofibrato como descrito na Publicação de Patente U.S. 2009/0149533; Forma II de fenofibrato como descrito na Publicação de Patente U.S. 2009/0149533; fenofibrato amorfo; hidratos ou solvatos de fenofibrato, ou uma mistura dos mesmos. O fenofibrato pode ser parcial ou completamente substituído por ácido fenofíbrico; sais farmacologicamente aceitáveis de ácido fenofíbrico; ésteres C1 a C5 ou profármacos de ácido fenofíbrico, ou uma mistura dos mesmos.

[0057] Em várias modalidades, as microesferas rápidas e lentas são feitas com o uso de fenofibrato micronizado com um diâmetro de partícula de peso médio (D50) de entre 1 e 15 microns, preferencialmente entre 4 e 10 microns. Preferencialmente, as microesferas rápidas e lentas são feitas com o uso de fenofibrato micronizado onde pelo menos 99% das partículas de fenofibrato têm um diâmetro de partícula de menos do que 50 microns.

2. FORMAS DE DOSAGEM QUE SÃO MAIS BIODISPONÍVEIS DO QUE CÁPSULAS DE ANTARA®

[0058] Várias modalidades descritas neste documento fornecem formas de dosagem de fenofibrato que compreendem uma formulação

mais rápida (biodisponibilidade mais alta) do que produtos disponíveis comercialmente contendo fenofibrato, incluindo as Cápsulas de AN-TARA®, vendidas por Lupin Laboratories e contendo 130 mg de fenofibrato. Várias modalidades da formulação descrita neste documento compreendem ácido fenofíbrico, um sal do mesmo, um derivado do mesmo, ou um profármaco do mesmo. Uma formulação adequada inclui fenofibrato, um éster profármaco de ácido fenofíbrico o qual passa por hidrólise *in vivo*.

[0059] Várias modalidades da forma de dosagem descrita neste documento incluem microesferas ou partículas contendo um fármaco, o qual pode ser ácido fenofíbrico ou um sal ou éster do mesmo; de 0,3% a 10%, em peso das microesferas ou partículas de um tensoativo; e de cerca de 5% a cerca de 15%, em peso das microesferas ou partículas de um aglutinante celulósico solúvel em água ou dispersível em água. Em várias modalidades, a razão de massa entre o fármaco e o aglutinante na dita forma de dosagem está entre cerca de 3,5:1 e 4,5:1, preferencialmente entre cerca de 3,8 e cerca de 4,4, mais preferencialmente entre cerca de 3,9 e cerca de 4,35.

[0060] Em várias modalidades, a formulação que compreende ácido fenofíbrico ou um sal ou éster do mesmo; de 0,3% a 10%, em peso de um tensoativo; e de cerca de 5% a cerca de 15%, em peso de um aglutinante celulósico solúvel em água ou dispersível em água pode ser convertida em partículas ou grânulos por métodos convencionais. Métodos adequados incluem secar por pulverização uma solução de fenofibrato, um tensoativo, e um aglutinante celulósico solúvel em água ou dispersível em água para formar grânulos sólidos. Em certas modalidades, uma solução de fenofibrato, um tensoativo, e um aglutinante celulósico solúvel em água ou dispersível em água pode ser pulverizada sobre núcleos inertes para formar grânulos sólidos.

[0061] Em várias modalidades, a formulação compreende microesferas ou grânulos feitos a partir de fenofibrato, HPMC, lauril sulfato de sódio, e núcleos inertes. As microesferas ou grânulos descritos neste documento podem ser preparados pulverizando-se uma suspensão da camada de fármaco que compreende um solvente, fenofibrato, HPMC, e lauril sulfato de sódio sobre núcleos inertes, preferencialmente núcleos inertes que tenham um tamanho de partícula de 20 a 50 mesh, ou seja, 300 microns a 850 microns. Em algumas modalidades, os núcleos inertes podem ter um tamanho de 20 a 25 mesh, ou seja, de 710 a 850 microns. Em outras modalidades, os núcleos inertes podem ter um tamanho de 35 a 45 mesh, ou seja, de 355 a 500 microns. Em modalidades adicionais, as microesferas ou grânulos podem compreender uma primeira população de microesferas de núcleos inertes que têm um tamanho de mesh de entre 20 mesh e 25 mesh, e uma segunda população de microesferas de núcleos inertes que têm um tamanho de mesh de entre 35 mesh e 45 mesh.

[0062] Em certas modalidades, um aglutinante HPMC é solubilizado em água ou um solvente orgânico polar. O fenofibrato micronizado é adicionado à solução aglutinante para formar uma suspensão de fármaco. O tensoativo é adicionado à suspensão de fármaco. Opcionalmente, um agente antiespumante é incorporado na suspensão de fármaco. Agentes antiespumantes adequados incluem silicones, tais como dimeticona. Solventes adequados incluem solventes polares adequados para dissolver ou dispersar HPMC, tais como água, Acetona, Anisola, 1- Butanol, 2-Butanol, 3-Metil-1-butanol, Metil etil cetona, Metil isobutil cetona, 2-Metil-1-propanol, Dimetil sulfóxido, Etanol, 1-Pentanol, 1-Propanol, e 2-Propanol, e misturas dos mesmos. A suspensão de fármaco resultante é homogeneizada, e então pulverizada sobre as esferas de açúcar. Em várias modalidades, a suspensão de fármaco é homogeneizada por um mínimo de 8 horas, preferencial-

mente 8 a 48 horas, mais preferencialmente 8 a 24 horas, sendo o mais preferencial de 8 a 10 horas, antes de ser pulverizada sobre os núcleos inertes.

[0063] Em várias modalidades, as microesferas descritas neste documento podem ser preparadas pulverizando-se a suspensão da camada de fármaco sobre núcleos inertes feitos a partir de materiais inertes insolúveis, tais como dióxido de silício, diidrato de fosfato de cálcio, fosfato dicálcico, diidrato de sulfato de cálcio, celulose microcristalina, derivados de celulose, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico anidro, monidrato de fosfato de cálcio dibásico, fosfato de cálcio tribásico, carbonato de magnésio, óxido de magnésio e carbono ativado. Em várias modalidades, as microesferas descritas neste documento podem ser preparadas pulverizando-se a suspensão da camada de fármaco sobre núcleos solúveis, tais como esferas de açúcar, mais particularmente, esferas de açúcares selecionados a partir do grupo que consiste de semelhantes à dextrose, lactose, lactose anidra, lactose seca por pulverização, monidrato de lactose, manitol, amidos, sorbitol, e sacarose. Outros materiais que podem ser usados como núcleos inertes incluem materiais plásticos inertes insolúveis, tais como microesferas de núcleo esféricas ou quase esféricas de cloreto de polivinila ou poliestireno. Podem ser usadas misturas desses materiais de núcleo.

[0064] Em várias modalidades, os núcleos inertes podem ser esferas de açúcar (35 a 45 mesh ou 355 a 500 microns). A razão em peso de fenofibrato para HPMC está entre 3,5:1 e 4,5:1, e o tensoativo é usado em uma quantidade de entre cerca de 0,3 %, em peso e cerca de 10 %, em peso. Em várias modalidades, o tensoativo é tensoativo um aniônico, tal como lauril sulfato de sódio (SLS). Em várias modalidades, a quantidade de lauril sulfato de sódio é de 0,3% a 10%, em peso/peso, preferencialmente de 0,4 % a 5%, em peso/peso, mais pre-

ferencialmente de 0,5% a 2%, em peso/peso. A suspensão aquosa de fármaco contendo fenofibrato, HPMC, lauril sulfato de sódio e simeticona foi misturada por um mínimo de 8 horas em um Ross Misturador antes da pulverização sobre os substratos de esfera de açúcar fluidizado em um ROTOR granulador. A formulação e método de fabricação de fenofibrato desta presente invenção fornecem uma melhoria de 1,2 vezes em comparada àquela da formulação comercial (ANTARA®) e/ou uma melhoria de AUC de pelo menos 1,4 vezes comparada àquela das cápsulas de formulação comercial de ANTARA® quando dosadas no estado de jejum.

[0065] Em várias modalidades, a formulação compreende Fenofibrato, HPMC, lauril sulfato de sódio, esferas de açúcar (35 a 45 mesh ou 355 a 500 microns) e outros excipientes. A razão em peso de fenofibrato para HPMC pode ser de cerca de $4 \pm 0,2$ a cerca de 1, e a quantidade de lauril sulfato de sódio pode ser de cerca de 0,5 a cerca de 2%, em peso/peso. A formulação e método de fabricação de fenofibrato desta presente invenção fornecem um valor de $C_{m\acute{a}x}$ que é de 10% a 50%, preferencialmente 20% a 45%, superior àquela da formulação comercial (ANTARA®) e/ou um valor de AUC que é de 10% a 60%, preferencialmente de 15% a 50%, mais preferencialmente de 20 a 45%, superior àquela de cápsulas de ANTARA® quando dosadas no estado de jejum. Nesta presente invenção, a absorção de fenofibrato em voluntários saudáveis em jejum é aumentada significativamente ($P < 0,05$) quando comparada à formulação comercial tal como cápsulas de ANTARA® de 130 mg.

[0066] Uma modalidade da invenção é dirigida a uma composição de fenofibrato em que a perfil farmacocinético da composição resultou em biodisponibilidade mais alta do que Cápsulas de ANTARA® de 130mg, em particular como definido por orientações de $C_{m\acute{a}x}$ e AUC dadas pela Administração de Alimento e Fármaco dos Estados Unidos.

O aumento na biodisponibilidade pode permitir uma redução na dosagem total para alguns pacientes. A biodisponibilidade melhorada pode permitir a administração de doses menores de fenofibrato para alcançar perfis farmacocinéticos equivalentes.

3. EXEMPLOS

[0067] Várias modalidades serão descritas nos exemplos não limitantes a seguir. Nos exemplos a seguir, foram usadas esferas de açúcar como o substrato de base sobre o qual a suspensão de fármaco foi pulverizada. A suspensão de fármaco foi pulverizada sobre as esferas de açúcar em um leito fluidizado equipado com uma inserção de ROTOR. As esferas de açúcar tinham uma distribuição de tamanho de partícula de 20 a 25 mesh, que forneceram uma área de superfície uniforme para estratificação de fármaco.

[0068] O fenofibrato micronizado usado nos exemplos a seguir tinha um tamanho de partícula de peso médio D50 de entre 5 e 7 microns, sendo que pelo menos 99% das partículas tinha um tamanho de partícula < 50 microns (D99); sendo que pelo menos 90% das partículas tinham um tamanho de partícula <15 microns (D90); e não mais do que 10% das partículas tinham um tamanho de partícula <1 micron (D10).

[0069] Água purificada foi selecionada como um solvente para preparação da suspensão de fármaco, uma vez que a mesma fornece um meio adequado para dissolver o aglutinante de hipromelose e suspender a substância do fármaco de fenofibrato micronizado.

[0070] A hipromelose (Pharmacoat® 603) foi usada como um aglutinante na suspensão de fármaco, uma vez que a mesma auxilia na adesão do o fármaco ao substrato de esfera de açúcar durante o processamento. O lauril sulfato de sódio (SLS) foi usado como um tensoativo na preparação das microesferas rápidas. O lauril sulfato de sódio é um excipiente usado comumente em formas de dosagem orais sólidas

para aumentar a molhagem e melhorar a taxa de dissolução do fármaco. Esse excipiente é empregado para aumentar a molhabilidade aquosa do fenofibrato na suspensão de estratificação de fármaco e para aumentar a liberação de fármaco a partir das microesferas estratificadas de fármaco de biodisponibilidade alta ou rápidas. O lauril sulfato de sódio não foi usado nas microesferas lentas nos exemplos a seguir, resultando em liberação reduzida de fármaco das microesferas lentas.

[0071] A simeticona, um agente antiespumante, foi incorporada à suspensão de fármaco para minimizar o potencial para gerar espuma durante a preparação da suspensão de estratificação de fármaco.

[0072] Em alguns exemplos, aproximadamente 0,1%, em peso/peso de talco micronizado foi misturado com o Microesferas Intermediárias de Fenofibrato, Tipo B antes do encapsulamento para dissipar a carga estática e garantir preenchimento eficiente durante o encapsulamento.

[0073] Em vários exemplos discutidos abaixo, as formulações descritas neste documento foram administradas para voluntários adultos saudáveis em estudos de bioequivalência sob condições de jejum e alimentados. A biodisponibilidade alcançada com as formulações descritas neste documento é comparável à biodisponibilidade alcançada com a administração de cápsulas de ANTARA® da Lupin, onde as cápsulas de ANTARA® contém uma população única de grânulos que têm uma concentração definida de fenofibrato. As formulações descritas neste documento incluem duas populações de microesferas de fenofibrato, incluindo microesferas rápidas que têm uma biodisponibilidade mais alta do que as microesferas em cápsulas de ANTARA®, e microesferas lentas que têm uma biodisponibilidade mais baixa do que as microesferas em cápsulas de ANTARA®.

[0074] Processo de Fabricação: A fabricação de Microesferas ou

Pastilhas ou Partículas Intermediárias de Fenofibrato envolve: Fabricação da Suspensão de Fármaco => Estratificação de Fármaco a Rotor => Secagem do Leito Fluido=>Triagem Através de Malha=>Mistura Final. Foi mostrado que o processo de fabricação fornece Microesferas Intermediárias de Fenofibrato com características aceitáveis de uniformidade em ensaio e conteúdo.

[0075] A fabricação de Cápsulas de Fenofibrato (Micronizado) prossegue através do encapsulamento de Microesferas Intermediárias de Fenofibrato. Em certas modalidades descritas neste documento, as cápsulas são preparadas a partir de uma população homogênea de Microesferas Intermediárias de Fenofibrato.

Essas microesferas podem compreender fenofibrato; de 0,3% a 10%, em peso de um tensoativo; e de cerca de 5% a cerca de 15%, em peso de um aglutinante celulósico solúvel em água ou dispersível em água, onde a razão de massa de fenofibrato para o aglutinante fica entre cerca de 3,5:1 e 4,5:1. A população homogênea de Microesferas Intermediárias de Fenofibrato é abastecida para uma estação de preenchimento de cápsula, a qual é usada para preparar formas de dosagem encapsulando a população de microesferas em invólucros de cápsula dimensionados apropriadamente, preferencialmente invólucros de cápsula de gelatina.

[0076] Em algumas modalidades, as formas de dosagem são preparadas a partir de uma população heterogênea de Microesferas Intermediárias de Fenofibrato. A população heterogênea de Microesferas Intermediárias de Fenofibrato pode ser preparada combinando-se pelo menos dois tipos de microesferas de fenofibrato que tenham propriedades de liberação diferentes para formar uma mistura. A mistura pode ser preparada primeiramente, e então preenchida em invólucros de cápsula com o uso de uma única estação de preenchimento de cápsula. Alternativamente, as cápsulas podem ser preparadas com o

uso de duas ou mais estações de preenchimento de cápsula. A estação de preenchimento I pode ser usada para preencher um primeiro tipo de Microesferas Intermediárias de Fenofibrato em um invólucro de cápsula, e a estação de Preenchimento II pode então ser usada para encapsular um segundo tipo de Microesferas Intermediárias de Fenofibrato no invólucro de cápsula, onde o primeiro e segundo tipos de microesferas são diferentes. Foi mostrado que o processo de fabricação fornece um produto acabado com características aceitáveis de uniformidade de ensaio e conteúdo.

[0077] Fabricação de Suspensão da Camada de Fármaco: A suspensão da camada de fármaco nessa invenção é fabricada com o uso de um misturador homogeneizador de alta velocidade (Ross Model HSM 105, com uma lâmina de mistura de rotor/estator usada para a fabricação em larga escala). Durante O experimento, diversos tipos diferentes de acessórios de cabeça de mistura de misturador/dispersor foram avaliados: dispersor de rotor/estator ranhurado, dispersor de dente de serra, estator ranhurado, e um estator de tela fina com dispersor ranhurado. A Tabela 1 sumariza as composições de formulação e as características de liberação de fármaco desses experimentos. Todas as formulações processaram bem e suas características de liberação de fármaco foram similares, o que indica que o tipo de misturador não tem nenhum impacto no desempenho da formulação. Com base nessa avaliação, a configuração de rotor/estator foi escolhida para a fabricação da suspensão de estratificação de fármaco. Adicionalmente, o processo requer que a suspensão seja misturada com um misturador homogeneizador por um mínimo de 8 horas antes da estratificação do fármaco, com agitação contínua da suspensão mantida por todo o processo de estratificação de fármaco. O tempo mínimo de homogeneização de 8 horas pode ser reduzido adicionalmente, com base em eficácia de processamento.

Tabela 1: Cápsulas de Fenofibrato de 130 mg								
Avaliação de Cabeça de Mistura Homogeneizadora								
	Rotor/Estator Ranhurado		Dente de serra		Estator Ranhurado		Estator de tela fina com dispersador	
Parte I	X07-047-58A4	%	X07-047-58A5	%	X07-047-58A6	%	X07-047-58A7	%
Esferas de Açúcar (n°35 a n°45)	279,5	62,1	279,5	62,1	279,5	62,1	279,5	62,1
Parte II								
Fenofibrato (Micronizado)	130,0	28,9	130,0	28,9	130,0	28,9	130,0	28,9
Lauril Sulfato de Sódio	9,0	2,0	9,0	2,0	9,0	2,0	9,0	2,0
Pharmacoat 603 (Hipromelose)	31,5	7,0	31,5	7,0	31,5	7,0	31,5	7,0
Água Purificada*	(682,0)		(682,0)		(682,0)		(682,0)	
Total	450,0		450,0		450,0		450,0	
ANTARA® 130mg	Condição de Dissolução: 1000 mL de água purificada, 0,01 M de lauril sulfato de sódio Aparelho USP 2, em 75 rpm							
Tempo	0,01 M de SLS	0,01 M de SLS		0,01 M de SLS		0,01 M de SLS		
10 min	21%	19%	21%	21%	21%	19%		
15 min	24%	19%	21%	21%	21%	18%		
20 min	24%	19%	21%	21%	21%	18%		
30 min	24%	18%	21%	21%	21%	18%		
40 min	24%	18%	21%	21%	21%	18%		
60 min	24%	18%	21%	21%	21%	18%		

*Água Purificada removida durante o processo

[0078] Descrição do Processo Estratificação de Fármaco com Rotor: O padrão de fluidização no processador de rotor pode ser mais bem caracterizado como um hélice espiral. Três fatores atuam nas microesferas, pastilhas ou partículas (materiais) para produzir esse padrão de fluxo. O disco rotativo da inserção de ROTOR fornece força centrífuga que força os materiais rotativos em direção à parede da câmara de processamento na periferia da inserção de rotor, enquanto o fluxo de ar para cima condicionado através da lacuna do rotor desenvolve uma força vertical que faz com que os materiais sejam fluidizados. O ar de fluidização empurra os materiais em movimento para cima para dentro da câmara de expansão até que a gravidade supere a velocidade para cima do ar e o material caia em direção ao centro do disco onde existe pouco movimento de ar. A suspensão da camada de fármaco é pulverizada tangencialmente sobre as partículas rotativas, enquanto o ar de processo aquecido faz com que a suspensão da camada de fármaco aplicada seque antes das partículas se moverem novamente para dentro da zona de pulverização. Esse processo cíclico é repetido muitas centenas de vezes até que a quantidade apropriada de sólidos seja aplicada ao substrato de núcleo rotativo (material).

[0079] A eficácia do processo de estratificação de fármaco é dependente do relacionamento entre o movimento da partícula dentro do processador, da taxa de pulverização da suspensão de estratificação de fármaco e da taxa de evaporação de solvente. O movimento das partículas durante o processo de estratificação de fármaco com rotor é dependente da velocidade do rotor e do fluxo de ar. A velocidade do rotor é considerada um parâmetro crítico uma vez que a mesma pode afetar a integridade das microesferas. Velocidades lentas podem levar a aglomeração do produto enquanto que velocidades excessivas pode provocar atrito. A velocidade do rotor é ajustada para manter movimento apropriado da partícula quando o peso do lote aumenta durante

o processo de estratificação de fármaco. Uma vez que o movimento apropriado do leito de partícula esteja estabelecido, a deposição de sólidos de estratificação de fármaco sobre o substrato de núcleo é controlada pela taxa na qual a suspensão de estratificação de fármaco é aplicada às microesferas ou pastilhas de núcleo, e a taxa na qual o solvente é removido do sistema. O exemplo de parâmetros de processo apropriados (temperatura de ar de entrada, temperatura do produto, fluxo de ar, taxa de pulverização, pressão de ar de atomização do bico, tamanho do bico e Velocidade do rotor) utilizados para fabricação das microesferas em lotes de larga escala utilizando FL-Multi-60 com uma Inserção de Rotogranulador são sumarizados na Tabela 2 a seguir.

Tabela 2. Parâmetros de Processo de estratificação de fármaco com rotor para fabricar as microesferas, pastilhas ou partículas com o uso de rotor de 76,2 cm (30") inserido com um Secador de Leito Fluido FL-Multi-60, Tamanho do Lote: 50 Kg					
	Exemplo 4		Exemplo 6	Exemplo 7	
	R&D-I1976	R&D-I1975	R&D-I1975	R&D-I2133	R&D-I2128
Temperatura Interna (°C)	50 a 65	54 a 65	53 a 64	52 a 67	56 a 69
Temperatura do Produto (°C)	31 a 34	30 a 35	30 a 32	34 a 32	36 a 36
Fluxo de Ar (CFM)	509 a 672	507 a 671	503 a 660	503 a 674	499 a 652
Velocidade do Rotor (rpm)	100 a 125	100 a 125	100 a 125	99 a 125	100 a 125
Folga do Rotor	4,0 a 6,0	4,0 a 6,0	4,0 a 6,0	4,0 a 6,5	4,0 a 6,0
Pressão do Ar de Atomização (kPa)	379,21	379,21	379,21	379,21	379,21
Taxa de Pulverização (g/min)	107 a 267	100 a 267	100 a 267	87 a 287	93 a 273
Tamanho da Ponta do Bico de Pulverização (nm)	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2

EXEMPLO 1

[0080] Foram preparadas duas formulações de microesferas contendo fenofibrato. Cada formulação foi preparada pulverizando-se uma suspensão de fenofibrato leito sobre esferas de açúcar com um tamanho de 35 a 45 mesh em um fluidizado. Foram avaliadas em uma formulação (designada X07- 047-58A1), a suspensão de fármaco que incluía fenofibrato e HPMC em uma razão de 4:1, enquanto que na outra formulação (designada X07-047-62A1), a suspensão de fármaco que incluía fenofibrato e HPMC em uma razão de 2,4:1. As quantidades dos vários ingredientes são apresentadas na Tabela 3 abaixo. As formulações de microesfera são preparadas em um leito fluidizado pulverizando-se uma suspensão com base em água de fenofibrato micronizado, HPMC, e lauril sulfato de sódio sobre as esferas de açúcar.

Tabela 3: Cápsulas de Fenofibrato USP de 130 mg (Composição contendo 7% ou 12% em peso/peso de Pharmacoat 603 como aglutinante)				
	X07-047-58A1 (7% de Pharmacoat 603)		X07-047-62A1 (12% de Pharmacoat 603)	
Parte I	mg	%	X07-047-58A5	%
Esferas de Açúcar (nº 35 a nº 45)	279,5	62,1	257	57,1
Parte II				
Fenofibrato Moído a Jato (Micronizado)	130,0	28,9	130,0	28,9
Lauril Sulfato de Sódio	9,0	2,0	9,0	2,0
Pharmacoat 603 (Hipro-melose)	31,5	7,0	54,0	12,0
Água Purificada*	(682,0)		(956,0)	
Total	450,0		450,0	

*Removida durante o processamento e não contribui para o peso seco.

Tabela 4: Dissolução de Cápsulas de Fenofibrato USP			
Condição de dissolução: 1.000 mL de água purificada, 0,01 M de Lauril Sulfato de Sódio (SLS), Aparelho USP 2 em 75 rpm			
	ANTARA®	X07-047-58A1	X07-047-62A1
Tempo	0,01 M de SLS	0,01 M de SLS	0,01 M de SLS
10 min	21%	21%	20%
15 min	24%	21%	20%
20 min	24%	21%	20%
30 min	24%	21%	19%
40 min	24%	21%	19%
60 min	24%	21%	19%

[0081] A formulação com 7% de HPMC e o produto da marca ANTARA® produziram características similares de liberação de fármaco em 1000 mL água purificada contendo 0,01 M de lauril sulfato de sódio, USP Aparelho 2, em 75 rpm, como visto na Tabela 4.

EXEMPLO 2

[0082] O efeito de um tensoativo ou agente umectante não iônico na formulação foi estudado avaliando-se as características de liberação de fármaco *in vitro* de cápsulas contendo microesferas. Nessas formulações, a razão de fármaco para aglutinante (Fenofibrato:HPMC) foi mantida constante em 4:1, como visto na Tabela 5 abaixo. O X07-047-64A1 foi formulado sem qualquer tensoativo, enquanto que o X07-047-65A1 foi formulado com 2% de Polisorbato 80. Essas formulações foram fabricadas misturando-se fenofibrato micronizado, HPMC, e Polisorbato 80 em água para formar uma suspensão de fármaco, e pulverizando-se a suspensão da camada de fármaco sobre as esferas de açúcar de 35 a 45 mesh em um secador leito fluidizado com um ROTOR inserido.

Tabela 5: Cápsulas de Fenofibrato de 130 mg - Composições				
Efeito de um tensoativo não iônico, Polissorbato 80				
	X07-047-64A1 7% de Pharmacoat, Nenhum Tensoativo		X07-047-64A1 7% de Pharmacoat, 2% de Polissorbato 80	
Parte I	mg	%	mg	%
Esferas de Açúcar (35 a 45 mesh)	288,5	64,1	279,5	62,1
Parte II				
Fenofibrato (Micronizado)	130,0	28,9	130,0	28,9
Lauril Sulfato de Sódio	0,0	0,0	9,0	2,0
Pharmacoat 603 (Hipromelose)	31,5	7,0	31,5	7,0
Água Purificada*	(682,0)		(682,0)	
Total	450,0		450,0	

Tabela 6: Dissolução de Cápsulas de Fenofibrato USP			
Condição de dissolução: 1.000 mL de água purificada, 0,01 M de Lauril Sulfato de Sódio, Aparelho USP 2 em 75 rpm			
	ANTARA®	X07-047-64A1	X07-047-65A1
Tempo	0,01 M de SLS	0,01 M de SLS	0,01 M de SLS
10 min	21%	21%	20%
15 min	24%	21%	20%
20 min	24%	21%	20%
30 min	24%	20%	20%
40 min	24%	20%	20%
60 min	24%	20%	20%

[0083] As formulações com 7% HPMC produziram características de liberação de fármaco similares em 1000 mL de água purificada contendo 0,01 M lauril sulfato de sódio, USP Aparelho 2, em 75 rpm, para

as características de liberação de fármaco do produto da marca AN-TARA®, como visto na Tabela 6. Esse resultado foi visto independentemente da presença ou ausência de um tensoativo não iônico.

EXEMPLO 3 - FORMAS DE DOSAGEM DE FENOFIBRATO QUE SÃO MAIS BIODISPONÍVEIS DO QUE CÁPSULAS DE ANTARA®

[0084] Foi avaliada uma formulação contendo fenofibrato e HPMC em uma razão de 4:1. A formulação continha adicionalmente 2%, em peso da formulação, do SLS tensoativo aniônico, como visto na Tabela 7. Uma suspensão de fármaco contendo fenofibrato micronizado, HPMC (hipromelose, Pharmacoat 603), lauril sulfato de sódio, e o agente antiespumante simeticona, uma mistura de polidimetilsiloxano e sílica gel hidratada, foi preparada em água purificada, e pulverizada sobre esferas de açúcar de 35 a 45 mesh em um secador de leite de fluido de larga escala (FL-M-60) equipado com uma inserção de granulador de rotor para produzir o fármaco microesferas intermediárias estratificadas. A Simeticona foi incorporada à suspensão de estratificação de fármaco em um nível baixo (0,044% peso/peso) para minimizar a formação de espuma durante a preparação. Seguindo a estratificação de fármaco, as microesferas secas foram misturadas com talco micronizado, selecionado para remover aglomerados, e encapsulado em máquina dentro das cápsulas de gelatina dura de duas peças (tamanho nº 0EL). A Tabela 7 apresenta um sumário da composição.

Tabela 7: Cápsulas de Fenofibrato USP, Composição de 130 mg - (Lote 1000317)		
(Contém Microesferas de Fenofibrato: 2% de SLS, 4:1 Fármaco:HPMC)		
Parte I (Suspensão de Camada de Fármaco)	mg/g	%
Fenofibrato Micronizado Intermediário	130	28,87
Hipromelose 2910 (pharmacoat 603)	31,5	7,0
Lauril Sulfato de Sódio (Empicol LX/N)	9,0	2,0
Simeticona	0,198	0,044

Tabela 7: Cápsulas de Fenofibrato USP, Composição de 130 mg - (Lote 1000317)		
(Contém Microesferas de Fenofibrato: 2% de SLS, 4:1 Fármaco:HPMC)		
Parte I (Suspensão de Camada de Fármaco)	mg/g	%
Água Purificada, USP	(342,0)	
Parte II		
Esferas de Açúcar (35/45 mesh)	279,297	62,035
Total	450,0	
Talco, Micronizado	0,225	0,05
Total	450,2	

[0085] A liberação de fármaco *in vitro* da formulação acima foi avaliada em 1000 mL de água purificada contendo 0,05 M de SLS com o uso de USP Aparelho II em 75 rpm. A Tabela 8 abaixo sumariza as características da dissolução.

Tabela 8: Cápsulas de fenofibrato USP, 130 mg (lote 1000317)						
Condição de dissolução: Aparelho USP 2 em 75 rpm, 1.000 mL, 0,05 M de SLS						
Produto	10 min	15 min	20 min	30 min	40 min	60 min
Cápsulas de AN-TARA de 130 mg; B080033	54%	74%	84%	93%	97%	100%
Cápsulas de Fenofibrato de 130 mg nº 1000317	54%	69%	78%	92%	99%	101%

[0086] Conforme observado na Tabela 8 acima, a taxa de liberação de fármaco da formulação apresentada na Tabela 7 (2% de SLS, 4:1 Fármaco:HPMC) é comparável à taxa de liberação de fármaco do produto da marca ANTARA®. Ambas as formulações liberam 54% do fenofibrato incorporado em 10 minutos; 92% a 93% do fenofibrato incorporado em 30 minutos; e substancialmente todo o fenofibrato incorporado em 60 minutos.

[0087] A formulação da Tabela 7 foi avaliada em um estudo piloto

de bioequivalência, e comparada a Cápsulas de ANTARA®. Tanto a formulação da Tabela 7 como as Cápsulas de ANTARA® continham 130 mg de fenofibrato. O estudo piloto de bioequivalência foi um estudo cruzado de dois tratamentos em dois períodos randomizados de dose única aberto, com o uso de 24 indivíduos saudáveis normais. Um sumário dos dados farmacocinéticos é apresentado na Tabela 9. A Figura 1 apresenta o perfil farmacocinético das formulações na Tabela 7.

Tabela 9: Cápsulas de fenofibrato USP, 130 mg (Lote 1000317)									
Resultados de Estudo Piloto Inicial de Bioequivalência - Condições de Jejum									
(n = 24), Estudo (FENO - 08254)									
	Ácido Fenofibrato - AUCL				Ácido Fenofibrato - CPICO				Tpico
Lote n°	Média (ng*h/mL)	Razão (M/I)	90% de CI	Intra sujeito % CV	Média ng/mL	Razão (M/I)	90% de CI	Intra sujeito % CV	(horas)
1000317	141825	1,10	104,6 a 115,5	10	6.594,0	1,41	128,1 a 154,9	19,3	3,45
B08003 - ANTARA	127830				4.750,0				4,13

[0088] O FDA forneceu orientação para bioequivalência entre um produto de marca e um genérico equivalente. Em geral, a bioequivalência depende de diversos parâmetros transformados de log natural associados com a taxa e extensão de absorção. Especificamente, o intervalo inteiro de 90% de confiança para a razão do teste para a área de referência sob a curva de zero à última concentração detectável, AUCL, tem que ficar entre 80 e 125% do AUCL correspondente do produto de marca para equivalência terapêutica. Adicionalmente, o intervalo de 90% de confiança inteiro para a razão do teste para concentração de referência máxima de plasma, $C_{máx}$, também tem que ficar entre 80 e 125% da $C_{máx}$ correspondente do produto de marca para que seja declarada equivalência terapêutica.

[0089] Os resultados da Tabela 9 indicam que a formulação da

Tabela 7 exibiu uma extensão de absorção similar (AUCL) comparada às cápsulas de ANTARA®, mas mostrou concentração elevada de fármaco no plasma. O intervalo de 90% de confiança para a AUCL é de 104,6 a 115,5%, o qual é abrangido pela razão desejada de intervalo de confiança da FDA de 80% a 125%.

[0090] Entretanto, o parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ para a formulação da Tabela 7 é 138% do valor correspondente para o produto de marca, com um intervalo de 90% de confiança de 128,1% a 155%. Esse resultado fica fora a razão desejada de intervalo de confiança da FDA de 80% a 125%. Consequentemente, a formulação da Tabela 7 exhibe biodisponibilidade mais alta sob condições de jejum do que o produto de referência ANTARA®. As microesferas preparadas nessa formulação podem ser combinadas com microesferas lentas, e usadas como microesferas rápidas em formulação que é bioequivalente às cápsulas de ANTARA®. Alternativamente, as microesferas preparadas nessa formulação podem ser usadas como as únicas microesferas na formulação que tem uma biodisponibilidade maior do que as cápsulas de ANTARA®. Conforme observado nos resultados da Tabela 9, uma cápsula de fenofibrato de 130 mg contendo apenas microesferas preparadas de acordo com o exemplo 3 deve mostrar um aumento moderado na AUCL de cerca de 10%, quando comparada ao produto da marca ANTARA®. Adicionalmente, uma cápsula de fenofibrato de 130 mg contendo apenas microesferas preparadas de acordo com o exemplo 3 deve mostrar um aumento pronunciado na $C_{m\acute{a}x}$ de cerca de 40%, quando comparada ao produto da marca ANTARA®.

EXEMPLO 4 - FORMAS DE DOSAGEM DE FENOFIBRATO QUE SÃO MAIS BIODISPONÍVEIS DO QUE CÁPSULAS DE ANTARA®

[0091] Foram fabricadas duas formulações diferentes contendo 0,5% peso/peso de lauril sulfato de sódio como um tensoativo ou 2% peso/peso de lauril sulfato de sódio. Ambas as formulações continham

fenofibrato e HPMC em uma razão 4:1, como visto na Tabela 10. Uma suspensão de fármaco contendo fenofibrato micronizado, com um tamanho médio de partícula de 10 microns, HPMC (hipromelose, Pharmacoat 603), lauril sulfato de sódio, e o agente antiespumante simeticona, uma mistura de polidimetilsiloxano e sílica gel hidratada, foi preparada em água purificada, e pulverizada sobre esferas de açúcar de 20 a 25 mesh em um secador de leito de fluido de larga escala (FL-M-60) equipado com uma inserção de granulador de rotor para produzir as microesferas intermediárias estratificadas de fármaco. Foi usada uma razão de 4:1 de fenofibrato para HPMC nas formulações a seguir. Seguindo a estratificação de fármaco, as microesferas secas foram misturadas com talco micronizado, selecionado para remover os aglomerados e encapsuladas em máquina com o uso de duas peças dura cápsulas de gelatina (tamanho nº 0EL).

Tabela 10: Cápsulas de fenofibrato USP, 130 mg nº 1000374								
Microesferas de Fenofibrato (520,0 mg/g), Lote nº R&D-I1976, 2% de SLS, 4:1								
Fármaco:Pharmacoat 603 Cápsulas de Fenofibrato USP, 130 mg, nº 1000375								
Microesferas de Fenofibrato (520,0 mg/g), Lote nº R&D-I1975,0,5% SLS, 4:1								
Fármaco:Pharmacoat 603								
	Cápsulas de fenofibrato de 130 mg nº 1000374				Cápsulas de fenofibrato de 130 mg nº 1000375			
	Fenofibrato Intermediário R&D-I1976, 2% de SLS, 4:1		Cápsulas de Fenofibrato, 130 mg, nº 1000374		Fenofibrato Intermediário R&D-I1975, 0,5% de SLS, 4:1		Cápsulas de Fenofibrato, 130 mg, nº 1000375	
	Fármaco: HPMC				Fármaco: HPMC			
Parte I - Suspensão da Camada de Fármaco	mg/g	%	mg/cápsula	%	mg/g	%	mg/cápsula	%
Fenofibrato Micronizado	520,0	52,0	130,0	51,95	520,0	52,0	130,0	51,95
Pharmacoat 603 (Hipromelose)	126,0	12,6	31,5	12,6	126,0	12,6	31,5	12,6

Tabela 10: Cápsulas de fenofibrato USP, 130 mg nº 1000374								
Microesferas de Fenofibrato (520,0 mg/g), Lote nº R&D-I1976, 2% de SLS, 4:1								
Fármaco:Pharmacoat 603 Cápsulas de Fenofibrato USP, 130 mg, nº 1000375								
Microesferas de Fenofibrato (520,0 mg/g), Lote nº R&D-I1975,0,5% SLS, 4:1								
Fármaco:Pharmacoat 603								
	Cápsulas de fenofibrato de 130 mg nº 1000374				Cápsulas de fenofibrato de 130 mg nº 1000375			
	Fenofibrato Intermediário R&D-I1976, 2% de SLS, 4:1 Fármaco: HPMC		Cápsulas de Fenofibrato, 130 mg, nº 1000374		Fenofibrato Intermediário R&D-I1975, 0,5% de SLS, 4:1 Fármaco: HPMC		Cápsulas de Fenofibrato, 130 mg, nº 1000375	
Lauril Sulfato de Sódio	20,0	2,0	5,0	2,0	5,0	0,5	1,25	0,5
Simeticona	0,22	0,022	0,055	0,022	0,22	0,022	0,055	0,022
Água Purificada*	(2375,0)				(2.375,0)			
Parte II								
Esferas de Açúcar (20/25 mesh)	333,78	33,378	83,445	33,348	348,78	34,878	87,195	34,85
Total	1.000,0	100	250,0		1.000,0	100	250,0	
Talco, micronizado			0,225	0,0899			0,225	0,0899
Peso Total do Enchimento			250,225				250,225	

* Removida durante o processamento

[0092] A liberação de fármaco *in vitro* da formulação acima foi avaliada em 1000 mL de água purificada contendo 0,05 M de lauril sulfato de sódio com o uso de USP Aparelho II em 75 rpm. A Tabela 11 resume as características de dissolução.

[0093] Conforme observado na Tabela 11 abaixo, a taxa de liberação de fármaco das formulações apresentadas na Tabela 10 é mais rápida do que a taxa de liberação de fármaco do produto da marca ANTARA®. A formulação nº1000374, contendo 2% de lauril sulfato de

sódio, liberou 64% do fenofibrato incorporado em 10 minutos; e substancialmente todo o fenofibrato incorporado em 30 minutos. O ANTARA®, ao contrário, liberou 54% do fenofibrato incorporado em 10 minutos; e 93% do fenofibrato incorporado em 30 minutos. A Formulação n°1000375, contendo 0,5% de lauril sulfato de sódio, é mais proxima-mente comparável às cápsulas de ANTARA®, liberando 61% do fenofibrato incorporado em 10 minutos; 94% do fenofibrato incorporado em 30 minutos; e substancialmente todo o fenofibrato incorporado em 60 minutos.

Tabela 11: Cápsulas de fenofibrato USP, 130 mg (lote 1000317)						
Condição de dissolução: Aparelho USP II, 75 rpm, 1000 mL, 0,05 M de SLS						
Produto	10 min	15 min	20 min	30 min	40 min	60 min
Cápsulas de AN-TARA de 130 mg; B080033	54%	74%	84%	93%	97%	100%
Cápsulas de Fenofibrato de 130 mg n°1000374	64%	85%	94%	100%	102%	103%
Cápsulas de Fenofibrato de 130 mg n°1000375	61%	77%	86%	94%	98%	102%

[0094] As formulações acima foram avaliadas contra o produto fármaco de referência listado em dois estudos piloto de bioequivalência separados versus Cápsulas de ANTARA® de 130 mg (B08003), sob condições de jejum em cruzados de dois tratamentos em dois períodos randomizados de dose única estudos abertos iniciados, cada um, com 28 indivíduos adultos saudáveis normais. A metodologia foi similar à metodologia usada no Exemplo 3. Sumários dos dados farmacocinéticos desses estudos são apresentados nas Tabelas 12 e 13. As Figuras 2 e 3 apresentam o perfil farmacocinético das formulações na Tabela 10.

Tabela 12: Cápsulas de fenofibrato USP, 130 mg

Resultados de Estudo de Bioequivalência Piloto - Condições de Jejum (n = 28), Estudo (FENO - 0968) (Formulação que contém microesferas de estratificação de fármaco fabricadas com 2% de lauril sulfato de sódio, esferas de Açúcar nº 20 a nº 25, Fármaco:Pharmacoat 603, 4:1

Lote nº Marca	Ácido Fenofibrato - AUCL				Ácido Fenofibrato - CPICO				Tpico (horas)		
	Média (ng*h/mL)	%CV	Razão (M/I)	90% de CI	Intra sujeito % CV	Média ng/mL	%CV	Razão (M/I)		90% de CI	Intra sujeito % CV
1000374	125.054	27,9	1,09	105 a 113	8%	5.428,7	35,3	1,28	119 a 138	16%	4,0 (2 a 6)
B08003 - AN-TARA	114.849	26,9				4.191,0	31,4				5,0 (2 a 6)

Tabela 13: Cápsulas de fenofibrato USP, 130 mg

Resultados de Estudo de Bioequivalência Piloto - Condições de Jejum (n = 25), Estudo (FENO - 0969) (Formulação contendo microesferas de estratificação de fármaco fabricadas com 0,5% de lauril sulfato de sódio, esferas de Açúcar nº20 a nº25, Fármaco:Pharmacoat 603, 4:1)

Lote nº Marca	Ácido Fenofibrato - AUCL				Ácido Fenofibrato - CPICO				Tpico (horas)		
	Média (ng*h/mL)	%CV	Razão (M/I)	90% de CI	Intra sujeito % CV	Média ng/mL	%CV	Razão (M/I)		90% de CI	Intra sujeito % CV
1000375	123.828	35,8	1,12	107 a 117	9%	4.969,0	28,5	1,22	111 a 135	21%	4,4 (2 a 9)
B08003	110.477	33,6				4.099,0	34,8				4,5 (2 a 10)

[0095] Os resultados da Tabela 12 indicam que a Formulação n° 1000374, contendo 2% de lauril sulfato de sódio, exibiram uma extensão de absorção (AUCL) similar comparada às cápsulas de ANTARA®, mas mostrou elevada concentração de fármaco no plasma. O intervalo de 90% de confiança para a AUCL é de 105 a 113%, que é abrangido pela razão desejada de intervalo de confiança da FDA de 80% a 125%. Entretanto, o parâmetro C_{máx} para a Formulação n° 1000374 tem um intervalo de 90% de confiança de 119 a 138%. Esse resultado fica fora da razão desejada de intervalo de confiança da FDA de 80% a 125%.

[0096] Os resultados da Tabela 13 indicam que a Formulação n° 1000375, contendo 0,5% de lauril sulfato de sódio, também exibiram concentração de fármaco elevada no plasma, comparada às cápsulas de ANTARA®. O intervalo de 90% de confiança para o parâmetro C_{máx} para a Formulação n° 1000375 tem um intervalo de 90% de confiança de 111 a 135%, que fica fora da razão desejada de intervalo de confiança da FDA de 80% a 125%.

[0097] Os resultados farmacocinéticos apresentados na tabela acima mostram que essas formulações modificadas (contendo esferas de açúcar de 20 a 25 mesh como núcleos inertes e 0,5 a 2% de lauril sulfato de sódio) mostraram biodisponibilidade mais alta do que o produto de referência ANTARA®.

[0098] As microesferas preparadas nas formulações de Exemplo 4 são não adequadas para uso como as únicas microesferas na formulação que é destinada a ser bioequivalente às cápsulas de ANTARA®. Entretanto, as microesferas preparadas nessa formulação podem ser combinadas com microesferas lentas, e usadas como microesferas rápidas na formulação que é bioequivalente às cápsulas de ANTARA®. Alternativamente, as microesferas preparadas nessa formulação podem ser usadas como as únicas microesferas na formulação que

tem uma biodisponibilidade maior do que as cápsulas de ANTARA®.

EXEMPLO 5

[0099] Com base nos resultados do estudo de biodisponibilidade dos Exemplos 3 e 4, o lauril sulfato de sódio foi removido da formulação e o efeito de três diferentes concentrações aglutinante de Pharmacoat 603 (4,3% peso/peso, 6,5% peso/peso e 13,0% peso/peso) na liberação de fármaco foi avaliado. Uma suspensão de fármaco contendo fenofibrato micronizado, HPMC (hipromelose, Pharmacoat 603), e o agente antiespumante simeticona foi preparado em água purificada, e pulverizada sobre esferas de açúcar de 20 a 25 mesh em um secador de leite de fluido (GPCG 3) equipado com uma inserção de granulador de rotor para produzir as microesferas intermediárias estratificadas de fármaco. A quantidade de fenofibrato foi mantida constante em 130 mg/cápsula, enquanto que a razão de fenofibrato foi variada entre 4:1 e 12:1, como visto na Tabela 14.

Tabela 14: Cápsulas de Fenofibrato USP, de 130 mg (Composição de formulação sem lauril sulfato de sódio)						
	X07-047-81A1, Razão 4:1 Fármaco: Pharmacoat 603, 13% de Pharmacoat em 603		X07-047-82A1, Razão 8:1 Fármaco: Pharmacoat 603, 6,5% de Pharmacoat em 603		X07-047-83A1, Razão 12:1 Fármaco: Pharmacoat 603, 4,3% de Pharmacoat em 603	
Parte I	mg	%	mg	%	mg	%
Esferas de Açúcar (n° 20 a n° 25)	87,5	35	103,75	41,5	109,2	43,7
Parte II						
Fenofibrato (Micronizado)	130,0	52,0	130,0	52,0	130,0	52,0
Pharmacoat 603 (Hipromelose)	32,5	13,0	16,3	6,5	10,8	4,3
Água Purificada*	(682,0)		(682,0)		(682,0)	
Total	250,0		250,0		250,0	

[00100] A liberação de fármaco *in vitro* das formulações da Tabela 14 foi avaliada em 1000 mL de água purificada contendo 0,025 M de lauril sulfato de sódio com o uso de USP Aparelho II em 75 rpm. A Tabela 15 sumariza as características de liberação de fármaco, como vistas na Tabela 15.

Tabela 15: Cápsulas de fenofibrato, 130 mg (lote 1000317)								
Condição de dissolução: Aparelho USP II em 75 rpm, 1000 mL, 0,025 M de SLS								
Produto	Razão Fármaco: HPMC	% HPMC	10 min	15 min	20 min	30 min	40 min	60 min
Cápsulas de ANTARA® de 130 mg; B080033			35%	52%	62%	74%	83%	92%
Cápsulas de Fenofibrato de 130 mg n° X07-047-81A1	4:1	13% em peso/peso	72%	80%	95%	97%	98%	99%
Cápsulas de Fenofibrato de 130 mg n° X07-047-82A1	8:1	6,5% em peso/peso	51%	68%	77%	85%	89%	94%
Cápsulas de Fenofibrato de 130 mg n° X07-047-83A1	12:1	4,3% em peso/peso	18%	28%	38%	49%	57%	66%

[00101] Os dados apresentados acima mostram que concentrações mais altas de HPMC produziram liberação de fármaco mais rápida em formulações que não continham nenhum lauril sulfato de sódio.

EXEMPLO 6 - FORMAS DE DOSAGEM DE FENOFIBRATO QUE SÃO MENOS BIODISPONÍVEIS DO QUE CÁPSULAS DE ANTARA®

[00102] A formulação X07-047-82A1 contendo 6,5% peso/peso de Pharmacoat 603 sem nenhum lauril sulfato de sódio foi fabricada em um equipamento de larga escala tal como o lote 1000442 com o uso de invólucro de cápsulas de tamanho n° 0EL e avaliada em um estudo de bioequivalência versus cápsulas de ANTARA®. A Tabela 16 descreve essa formulação.

Tabela 16: Cápsulas de Fenofibrato de 130 mg, nº 1000442 (Contém microesferas de estratificação de fármaco fabricadas sem lauril sulfato de sódio (SLS), Esferas de Açúcar nº 20 a nº 25, 8:1 Fármaco:Pharmacoat 603)				
	Microesferas Intermediárias de Fenofibrato, R&D- I2052, 8:1 Fármaco:Pharmacoat 603		Cápsulas de Fenofibrato USP de 130 mg nº 1000442	
Parte I-A (Suspensão de Camada de Fármaco)	mg/g	%	mg/cápsula	%
Fenofibrato Micronizado	520,0	52,0	130,0	51,95324
Hipromelose 2910 (Pharmacoat 603)	65,0	6,5	16,25	6.5
Simeticona	0,22	0,022	0,055	0,02198
Água Purificada*	(2.735,0)			
Parte I-B				
Esferas de Açúcar (20/25 mesh)	414,78	41,478	103,695	41.4407
Total	1.000,0	100	250,0	
Talco, micronizado			0,225	0,08991
Peso Total do Preenchimento			250,225	100,0

* Purificada e removida durante o processamento

[00103] A liberação de fármaco *in vitro* da formulação acima foi avaliada em 1000 mL de água purificada contendo 0,05 M de lauril sulfato de sódio com o uso de USP Aparelho II em 75 rpm. A Tabela 17 abaixo sumariza as características de liberação de fármaco.

Tabela 17: Cápsulas de Fenofibrato USP de 130 mg Dissolução (Aparelho II USP em 75 rpm, 1.000 mL, 0,05 M de SLS)						
Produto	10min	15min	20min	30min	40min	60min
Cápsulas de ANTARA® de 130 mg; B08003	54 %	74%	84%	93%	97%	100%
Cápsulas de Fenofibrato de 130 mg nº 1000442	14%	23%	35%	62%	78%	88%-

[00104] Conforme observado na Tabela 17, as cápsulas da Tabela 16 liberam o fármaco mais lentamente do que as cápsulas comparativas de ANTARA®. Após 10 minutos, as cápsulas comparativas de ANTARA® liberaram 54% do fármaco, enquanto que as cápsulas da Tabela 14 liberaram apenas 14% do fármaco. Adicionalmente, as cápsulas da Tabela 14 foram avaliadas em um estudo de bioequivalência versus Cápsulas de ANTARA® de 130 mg em um estudo cruzado de dois tratamentos em dois períodos randomizados de dose única aberto com o uso de 32 indivíduos saudáveis normais (27 completaram o estudo). A metodologia foi similar à metodologia usada no Exemplo 3. Um sumário dos dados farmacocinéticos desse estudo é apresentado na Tabela 18. Também, uma plotagem que mostra o perfil farmacocinético das cápsulas da Tabela 16 é mostrada na Figura 4.

Tabela 18: Cápsulas de Fenofibrato USP de 130 mg (Lote 1000442)												
Resultados de Estudo Piloto de Bioequivalência – Condições de Jejum (n=27) Estudo (FENO-09288)												
Nº Lote Marca	Ácido Fenofibrato – AUCL						Ácido Fenofibrato – CPICO					Tpico* (horas)
	Média (ng*h/ mL)	% CV	Razão (M/I)	90% CI	Intra indivíduo de CV	Média ng/mL	% CV	Razão (M/I)	90% CI	Intra indivíduo % de CV		
1000442	76734	40,0	0,56	53 - 59	13%	2.263,4	31,8	0,49	45 - 53	18,0%		5,0 (3-10)
B08003	134.952	34,9				4.748,7	36,8					4,0 (2-6)

* Valores medianos apresentados (faixa de valores)

[00105] As cápsulas da Tabela 16 exibiram biodisponibilidade ruim sob condições de jejum devido a uma baixa AUCL e $C_{m\acute{a}x}$. Os resultados da Tabela 18 indicam que as cápsulas da Tabela 16, contendo fenofibrato e HPMC em uma razão de 8:1 e nenhum lauril sulfato de sódio, exibiram baixa absorção (AUCL) comparadas às cápsulas de ANTARA®. As cápsulas da Tabela 16 mostraram entre 53% e 59% da absorção (AUCL) observada com o produto de marca, com um intervalo de confiança de 90%. Adicionalmente, o parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ para as cápsulas da Tabela 16 tem um intervalo de 90% de confiança de 45% a 53% quando comparado ao produto de marca. Esse resultado fica fora da razão desejada de intervalo de confiança da FDA de 80% a 125%, e indica que as cápsulas da Tabela 16 não são bioequivalentes às cápsulas de ANTARA®.

EXEMPLO 7 - FORMAS DE DOSAGEM DE FENOFIBRATO QUE SÃO BIOEQUIVALENTES ÀS CÁPSULAS DE ANTARA®

[00106] Três formulações alternativas de microesfera intermediária foram aplicadas. O primeiro grupo de microesferas, Microesferas Intermediárias de Fenofibrato, Tipo A, Lote nº R&D-I2133, contendo 0,5% de lauril sulfato de sódio. O segundo grupo de microesferas, Microesferas Intermediárias de Fenofibrato, Tipo B, Lote nº R&D-I2134, contendo 2% de lauril sulfato de sódio. O terceiro grupo de microesferas, Microesferas Intermediárias de Fenofibrato, Tipo C, Lote nº R&D-I2128, não contendo nenhum lauril sulfato de sódio.

[00107] Com base na análise farmacocinética, duas formulações de cápsula contendo razões diferentes das microesferas acima foram encapsuladas em máquina em tamanho nº 0EL e dosadas em um estudo de bioequivalência. A primeira formulação de cápsula, lote nº 1000529, continha uma razão de 80:20 de microesferas Tipo A e microesferas Tipo C, e a segunda formulação de cápsula, lote nº 1000530, continha uma razão de 75:25 de microesferas de Tipo B e Tipo C. As Tabelas

19, 20, e 21 resumam essas duas formulações de cápsula e características de liberação de fármaco.

Tabela 19: Cápsulas de Fenofibrato USP de 130 mg, nº 1000529 (Contém 80% peso/peso de Microesferas Intermediárias de Fenofibrato, Tipo A (0,5% de SLS), Lote nº R&D-I12133 e 20% peso/peso de Microesferas Intermediárias de Fenofibrato, Tipo C (nenhum SLS), Lote nº R&D-I12128)										
	Microesferas Intermediárias de Fenofibrato Tipo A, 0,5% de SLS, R&D-I2133 Fármaco:HPMC, 4:1		Microesferas Intermediárias de Fenofibrato Tipo C, Nenhum SLS, R&D-I2128 Fármaco:HPMC, 8:1		Micro-esferas Tipo A 80% peso/peso		Micro-esferas Tipo C 20% peso/peso		Cápsulas de Fenofibrato USP de 130 mg, nº 1000529 80:20	
	mg/g	%	mg/g	%	mg	%	mg	%	mg	%
Parte I-A (Suspensão de Camada de Fármaco)										
Fenofibrato Micronizado	520,0	52,0	520,0	52,0	104,0	26,0	130,0	51,95		
Hipromelose 2910 (Pharmacoat 603)	126,0	12,6	65,0	6,5	25,2	3,25	28,45	11,37		
Lauril Sulfato de Sódio	5,0	0,5			1,0		1,0	0,4		
Simeticona	0,22	0,022	0,22	0,022	0,044	0,011	0,055	0,022		
Água Purificada*	(2735,0)		(2.735,0)							
Parte I-B										
Esferas de Açúcar (20/25 mesh)	348,78	34,878	414,78	41,48	69,756	20,739	90,495	36,17		
Total	1.000,0	100	1.000,0	100	200,0	50,0	250,0			

Tabela 19: Cápsulas de Fenofibrato USP de 130 mg, nº 1000529 (Contém 80% peso/peso de Microesferas Intermediárias de Fenofibrato, Tipo A (0,5% de SLS), Lote nº R&D-I12133 e 20% peso/peso de Microesferas Intermediárias de Fenofibrato, Tipo C (nenhum SLS), Lote nº R&D-I12128)								
	Microesferas Intermediárias de Fenofibrato Tipo A, 0,5% de SLS, R&D-I2133 Fármaco:HPMC, 4:1		Microesferas Intermediárias de Fenofibrato Tipo C, Nenhum SLS, R&D-I2128 Fármaco:HPMC, 8:1		Micro-esferas Tipo A 80% peso/peso	Micro-esferas Tipo C 20% peso/peso	Cápsulas de Fenofibrato USP de 130 mg, nº 1000529 80:20	
	mg/g	%	mg/g	%	mg	mg	mg	%
Talco, micronizado					0,225	-	0,225	0,09
Peso Total do Preenchimento da Cápsula							250,225	

* Removido durante o processamento

Tabela 20: Cápsulas de Fenofibrato USP de 130 mg, nº 1000530 (Contém 75% peso/peso de Microesferas Intermediárias de Fenofibrato, Tipo B (2% de SLS), Lote nº R&D-I12134 e 25% peso/peso de Microesferas Intermediárias de Fenofibrato, Tipo C (nenhum SLS), Lote nº R&D-I12128)								
	Microesferas Intermediárias de Fenofibrato Tipo B, 2% de SLS, Fármaco: Pharmacoat, 4:1, R&D-I2134		Microesferas Intermediárias de Fenofibrato Tipo C, R&D-I2128, Nenhum SLS Fármaco:HPMC, 8:1		Micro-esferas Tipo B 75% peso/peso	Micro-esferas Tipo C 25% peso/peso	Cápsulas de Fenofibrato USP de 130 mg, nº 1000530 75:25	
	mg/g	%	mg/g	%	mg	mg	mg	%
Parte I (Suspensão de Camada de Fármaco)								

Tabela 20: Cápsulas de Fenofibrato USP de 130 mg, nº 1000530 (Contém 75% peso/peso de Microesferas Intermediárias de Fenofibrato, Tipo B (2% de SLS), Lote nº R&D-I12134 e 25% peso/peso de Microesferas Intermediárias de Fenofibrato, Tipo C (nenhum SLS), Lote nº R&D-I12128)										
	Microesferas Intermediárias de Fenofibrato Tipo B, 2% de SLS, Fármaco: Pharmacoat, 4:1, R&D-I2134		Microesferas Intermediárias de Fenofibrato Tipo C, R&D-I2128, Nenhum SLS Fármaco:HPMC, 8:1		Micro-esferas Tipo B 75% peso/peso		Micro-esferas Tipo C 25% peso/peso		Cápsulas de Fenofibrato USP de 130 mg, nº 1000530 75:25	
	mg/g	%	mg/g	%	mg	mg	mg	mg	mg	%
Fenofibrato Micronizado	520,0	52,0	520,0	52,0	97,5	32,5	130,0	51,95		
Hipromelose 2910 (Pharmacoat 603)	126,0	12,6	65,0	6,5	23,625	4,0625	27,6875	11,07		
Lauril Sulfato de Sódio	20,0	2,0	NA	NA	3,75		3,75	1,5		
Simeticona	0,22	0,022	0,22	0,022	0,04125	0,01375	0,055	0,22		
Água Purificada*	(2.735,0)	(2.735,0)	(2.735,0)							
Parte II										
Esferas de Açúcar (20/25 mesh)	333,78	33,38	414,78	41,478	62,58375	25,92375	88,5075	35,37		
Total	1.000,0	1.000,0	1.000,0	110	187,5	62,5	250,0			
Talco, micronizado					0,225		0,225	0,09		
Peso Total do Preenchimento da Cápsula, mg							250,225			

* Removido durante o processamento

[00108] As características de liberação de fármaco das duas formulações de cápsula acima são avaliadas com o uso de USP Aparelho II, 75 rpm, 1.000 mL, 0,05 M de SLS, e são sumarizadas na Tabela 21. Conforme observado na Tabela 21, a taxa de dissolução das formulações de cápsula das Tabelas 19 e 20 é mais lenta do que a taxa de dissolução das cápsulas de ANTARA® que contêm uma quantidade equivalente de fenofibrato, ou seja, 130 mg. Adicionalmente, a taxa de liberação de fármaco das formulações de cápsula das Tabelas 19 e 20 é mais lenta do que uma cápsula preparada com o uso da formulação da Tabela 14, contendo fenofibrato e HPMC em uma razão de 8:1, sem nenhum lauril sulfato de sódio. A taxa de dissolução das formulações de cápsula das Tabelas 19 e 20 também é substancialmente mais lenta do que uma cápsula preparada com o uso de microesferas Tipo B sozinhas, onde as microesferas Tipo B contêm fenofibrato e HPMC em uma razão de 4,1:1, com 2% de lauril sulfato de sódio.

Tabela 21: Cápsulas de Fenofibrato USP de 130 mg						
Condição de Dissolução: Aparelho II USP em 75 rpm, 1.000 mL, 0,05 M de SLS						
Produto	10min	15min	20min	30min	40min	60min
Cápsulas de ANTARA de 130 mg; B08017	49%	73%	84%	94%	97%	100%
Microesferas Intermediárias de Fenofibrato, R&D I2052, Microes- feras Tipo C	63%	78%	84%	90%	93%	97%
Microesferas Intermediárias de Fenofibrato, R&D I2134, Microes- feras Tipo B	92%	98%	100%	100%	100%	100%
Cápsula de Fenofibrato de 130 mg, Lote 1000529	33%	50%	64%	79%	88%	96%
Cápsula de Fenofibrato de 130 mg, Lote 1000530	45%	60%	68%	78%	85%	93%

[00109] As cápsulas das Tabelas 19 e 20 foram avaliadas em um estudo de bioequivalência versus Cápsulas de ANTARA® de 130 mg,

em um estudo cruzado de dois tratamentos em dois períodos randomizados de dose única aberto com o uso de 21 indivíduos saudáveis normais. A metodologia foi similar à metodologia usada no Exemplo 3. Um sumário dos dados farmacocinéticos desse estudo é apresentado na Tabela 22. Uma plotagem que mostra o perfil farmacocinético, especificamente os níveis plasma, é mostrada na Figura 5.

Tabela 22: Cápsulas de Fenofibrato USP de 130 mg			
Resultados de Estudo Piloto de Bioequivalência – Condições de Jejum (n=21); Estudo (FENO-1018)			
Tratamento A: Lote 1000529 contém 80% de Microesferas Rápidas (0,5% de SLS) e 20% de Microesferas Lentas (Nenhum SLS); Dose: 1 x 130 mg			
Tratamento B: Lote 1000530 contém 75% de Microesferas Rápidas (2% de SLS) e 25% de Microesferas Lentas (Nenhum SLS); Dose: 1 x 130 mg			
Tratamento C: Cápsulas de ANTARA®, Lote: B08017; Dose 1 x 130 mg; Os-cient/Lupin			
	Média	Média	90% de CI
	Tratamento A = Lote 1000529	Tratamento C = Lote B0801	
AUCI(ng*h/mL)	122.189,62	124.010,37	94-106
AUCL(ng*h/mL)	113485,24	117.167,45	92-105
CPICO (ng/mL)	4.498,10	4.720,35	88-108
TPICO (Hora)*	3,5 (2-10)	4 (2-12)	
	Tratamento B = Lote 1000530	Tratamento C = Lote B08017	
AUCI(ng*h/mL)	116.320,92	124.010,37	90-102
AUCL(ng*h/mL)	108.823,93	117.167,45	89-101
CPICO (ng/mL)	4.656,90	4.720,35	90-109
TPICO (Hora)*	4,0 (2,0-24)	4 (2-12)	

* Valores medianos, com faixa entre parênteses.

[00110] Os resultados farmacocinéticos apresentados na Tabela 22 demonstram que as formulações das Tabelas 19 e 20 foram, cada

uma, bioequivalentes à ANTARA®. A formulação nº 1000529, contendo 80% de microesferas Tipo A e 20% de microesferas Tipo C, exibiu uma extensão de absorção (AUCL) que foi de entre 92% e 105% da absorção observada com as cápsulas de ANTARA®, dentro de um intervalo de confiança de 90%. A formulação nº 1000530, contendo 75% de microesferas Tipo B e 25% de microesferas Tipo C, exibiu uma extensão de absorção (AUCL) que foi de entre 89% e 101% da absorção observada com as cápsulas de ANTARA®, dentro de um intervalo de confiança de 90%. Esse resultado é abrangido pela razão desejada de intervalo de confiança da FDA de 80% a 125%.

[00111] Adicionalmente, o parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ para a Formulação nº 1000529 foi de 88% a 108% da $C_{m\acute{a}x}$ observada com cápsulas de ANTARA®, dentro de um intervalo de confiança de 90%; e o parâmetro $C_{m\acute{a}x}$ para a Formulação nº 1000530 foi de 90% a 109% da $C_{m\acute{a}x}$ observada com cápsulas de ANTARA®, dentro de um intervalo de confiança de 90%. Esse resultado fia dentro da razão desejada de intervalo de confiança da FDA de 80% a 125%. Os resultados da Tabela 22 indicam que a Formulação nº 1000529 e a Formulação nº 1000530 são, cada uma, bioequivalentes às cápsulas de ANTARA®.

EXEMPLO 8 - FORMAS DE DOSAGEM DE FENOFIBRATO QUE SÃO BIOEQUIVALENTES ÀS CÁPSULAS DE ANTARA®

[00112] Um lote de larga escala, a Formulação nº 1000596 foi fabricada com o uso da composição de Formulação de 1000530 (mostrada na Tabela 20). Essa cápsula contém dois tipos diferentes de Microesferas Intermediárias de Fenofibrato, sendo que um não contém tensoativo (Microesferas Intermediárias de Fenofibrato, Tipo C, 520 mg/g) e o outro contém lauril sulfato de sódio como um tensoativo (Microesferas Intermediárias de Fenofibrato, Tipo B). Cada cápsula contém 25% peso/peso de Microesferas Intermediárias de Fenofibrato Tipo C (520 mg/g) e 75% peso/peso de Microesferas Intermediárias de Fenofibrato

Tipo B, o que corresponde aos pesos de preenchimento teóricos de 62,5 mg e 187,725 mg, respectivamente. O peso de preenchimento real de cada microesfera é ajustado com base no fator de potência atribuído para cada microesfera antes do encapsulamento. Cada tipo de microesfera foi preenchido no invólucro de cápsula com o uso de uma estação de dosagem separada durante o encapsulamento.

[00113] As Cápsulas USP resultantes, 130 mg (Lote 100596) foram dosadas em um estudo de bioequivalência versus o fármaco de referência listado, Cápsulas de ANTARA® de 130 mg. O estudo foi um cruzamento de 2 tratamentos em 2 períodos de única dose aberto randomizado do produto de teste e referência administrado sob condições de jejum e pós-prandial. Análises estatísticas dos dados revelaram que os intervalos de 90% de confiança foram abrangidos pela faixa bioequivalente aceitável de 80% e 125% para os parâmetros transformados de log natural AUCL, AUCI, e CPICO para ácido fenofibrato. Esse estudo demonstra que as Cápsulas do Lote 100596 de 130 mg são bioequivalentes às Cápsulas de ANTARA® de 130 mg, seguindo uma dose oral única de 130 mg (1 x cápsula de 130 mg) administrada sob condições de jejum e pós-prandial. Um sumário dos dados farmacocinéticos desse estudo é apresentado na Tabela 23 e Tabela 24. A Figura 6 e a Figura 7 exibem o perfil farmacocinético, especificamente a concentração de fenofibrato no plasma ao longo do tempo, para Cápsulas do Lote 100596 de 130 mg, que são bioequivalentes às Cápsulas de ANTARA® de 130 mg.

Tabela 23: Cápsulas de Fenofibrato USP de 130 mg (Lote nº 1000596)
Resultados de Estudo de Bioequivalência – Condições de Jejum (n=29); estudo (FENO – 10202) (Formulação 1000596 contém 75% de Microesferas Rápidas (2% de Microesferas de SLS) e 25% de Microesferas Lentas (Nenhum SLS))

Lote nº	Ácido Fenofibrato – AUCL					Ácido Fenofibrato – CPICO					Tpico (horas)
	Média (ng*h/mL)	% CV	Razão (M/I)	90% de CI	Intra Indivíduo % de CV	Média ng/mL	% CV	Razão (M/I)	90% de CI	Intra Indivíduo % de CV	
1000596	121.033	36,5	0,97	92-102	11,5%	4.617	35,0	1,08	99-117	19%	4,2 (2-10)
B08017	123.562	34,4				4.321	39,4				4,5 (2-10)

Tabela 24: Cápsulas de Fenofibrato USP de 130 mg (Lote nº 1000596)
Resultados de Estudo de Bioequivalência – Condições Alimentado (Pós-Prandial) (n=31); Estudo (FENO – 10203) (Formulação 1000596 contém 75% de Microesferas Rápidas (Microesferas de SLS 2%) e 25% de Microesferas Lentas (Nenhum SLS))

Lote #	Ácido Fenofibrato – AUCL					Ácido Fenofibrato – CPICO					Tpico (horas)
	Média (ng*h/mL)	% CV	Razão (M/I)	90% CI	Intra Indivíduo % de CV	Média ng/mL	% CV	Razão (MA)	90% CI	Intra Indivíduo % de CV	
1000596	140.411	31,6	0,97	94-100	7,22%	8.300	17,8	1,00	96-104	10%	5,7 (3-12)
B08017	145.211	32,0				8.381	20,6				6,1 (2-12)

4. EXEMPLO COMPARATIVO

[00114] O Exemplo Comparativo apresentado neste documento é extraído do documento de Patente Número U.S. 7.863.331.

[00115] O Exemplo 4 do documento de Patente Número U.S. 7.863.331 apresenta uma formulação que compreende núcleos inertes revestidos com uma camada de fenofibrato, HPMC, e SLS, como apresentado na Tabela 25 abaixo.

Tabela 25: Cápsulas de Fenofibrato USP, Preparadas de acordo com o Exemplo 4 da Patente Número U.S. 7.863.331	
FÓRMULA	PORCENTAGEM EM MASSA
Núcleos neutros	16,44
Fenofibrato micronizado	63,69
Hidroxipropilmetilcelulose 3.0	12,04
Viscosidade cP	
Lauril Sulfato de Sódio	3,25
Dimeticona	0,25
Simeticona	0,03
Talco	0,63
Camada Externa	
Hidroxipropilmetilcelulose 6.0	2,57
Viscosidade cP	
Talco	1,1

[00116] O Exemplo 6 do documento de Patente Número U.S. 7.863.331 apresenta dados de biodisponibilidade para uma cápsula de fenofibrato de 130 mg preparada de acordo com a formulação da Tabela 25. A cápsula de 130 mg tem uma $C_{m\acute{a}x}$ no estado de jejum de 4.375 ng/mL. Esses resultados são comparados aos resultados obtidos com várias modalidades exemplificativas descritas neste documento na Tabela 26.

Tabela 26: Cápsulas de Fenofibrato USP de 130 mg Dados de Bioequivalência		
nº do Lote	Ácido Fenofibrato – AUCL Médio (ng*h/mL)	Ácido Fenofibrato – $C_{m\acute{a}x}$ Médio (ng/mL)

B08017 (ANTARA®) ^a	123.455	4.321
Exemplo 6 do Documento U.S. 7.863.331	114.853	4.375
1000317 ^b	141.825	6.549
1000374 ^c	125.054	5.428,7
1000375 ^d	123.828	4.969

a. Consulte a Tabela 23.

b. Consulte a Tabela 9; cápsulas que contêm microesferas com 28,9% de fenofibrato, conforme descrito neste documento.

c. Consulte a Tabela 12; cápsulas que contêm microesferas com 52% de fenofibrato, conforme descrito neste documento.

d. Consulte a Tabela 13; cápsulas que contêm microesferas com 52% de fenofibrato, conforme descrito neste documento.

[00117] Portanto, a Tabela 26 compara resultados obtidos com os produtos da técnica anterior para cápsulas que contêm microesferas ou grânulos de fenofibrato descritos neste documento. Os grânulos descritos neste documento compreendem fenofibrato; de 0,5% a 2% em peso de um tensoativo; e de cerca de 5% a cerca de 15% em peso de um aglutinante celulósico solúvel em água ou dispersível em água. A razão de massa entre o fármaco e o aglutinante nas formas de dosagem descritas neste documento e listadas na Tabela 26 (Lote nº 1000317, Lote nº 1000374 e Lote nº 1000375) é de cerca de 4:1 a cerca de 4,15. Os grânulos da técnica anterior descritos no Exemplo 6 do documento de Patente Número U.S. 7.863.331 compreendem fenofibrato; 3,25% em peso de um tensoativo; e cerca de 12% em peso de um aglutinante celulósico solúvel em água ou dispersível em água. A razão de massa entre o fármaco e o aglutinante na forma de dosagem descrita no Exemplo 6 do documento de Patente Número U.S. 7.863.331 é 5,29. Conforme observado na Tabela 26, reduzir a razão de massa entre o fármaco e o aglutinante de 5,29 a cerca de 4,1 a

cerca de 4,15 aumenta significativamente a biodisponibilidade, vista como um aumento na $C_{\text{máx}}$.

[00118] Embora as várias modalidades exemplificativas tenham sido descritas em detalhes com referência particular a determinados aspectos exemplificativos das mesmas, deve-se entender que a invenção tem capacidade para outras modalidades e os detalhes das mesmas têm capacidade para modificações em vários aspectos óbvios. Como é prontamente evidente para os indivíduos versados na técnica, variações e modificações podem ser efetuadas embora permanecendo dentro do espírito e escopo da invenção. Consequentemente, a descrição, a descrição e as Figuras acima são apenas para propósitos ilustrativos e não limitam de qualquer forma a invenção, que é definida apenas pelas reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem, caracterizada pelo fato de que compreende uma pluralidade de esferas ou partículas, cada uma das quais constituída por esferas ou partículas:

um medicamento selecionado do grupo constituído por ácido fenofibrilo, seus sais farmacêuticamente aceitáveis, seus ésteres farmacêuticamente aceitáveis e seus prodrugs;

de 0,3% a 10%, em peso, dessas esferas ou partículas de um tensoactivo; e

de 5% a 15% em peso das referidas contas ou partículas de um aglutinante celulósico solúvel em água ou dispersível em água;

sendo que a relação de massa do referido fármaco para o referido ligante na referida forma de dosagem está entre 3,5:1 e 4,5:1; e

sendo que essa forma de dosagem produz um primeiro C_{max} in vivo que é entre 10% e 50% maior do que um C_{max} comparativo produzido por uma forma de dosagem comparativa compreendendo essa droga e dito ligante em uma proporção entre 5:1 e 15:1 e de 1% a 10% em peso do referido surfactante;

disse forma de dosagem e disse forma de dosagem comparativa tendo a mesma quantidade de droga.

2. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que disse contas ou partículas compreendem de 20% a 60% em peso da droga.

3. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada uma dessas contas ou partículas compreende um núcleo inerte; e uma composição farmacêutica compreendendo a droga, disse o surfactante; e o aglutinante celulósico;

sendo que a composição farmacêutica é revestida no referido núcleo inerte.

4. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a forma de dosagem produz um primeiro Cmax in vivo que é entre 20% e 45% maior do que um Cmax comparativo produzido por uma forma de dosagem comparativa que compreende a droga e o referido ligante numa proporção entre 5:1 e 15:1 e de 1% a 10% em peso do referido surfactante.

5. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

cada uma dessas contas ou partículas compreende 45% a 55% em peso da droga; e

disse que a forma de dosagem produz o primeiro Cmax in vivo que é entre 10% e 30% superior ao Cmax comparativo.

6. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

cada uma dessas contas ou partículas compreende de 25% a 35% em peso da droga; e

disse que a forma de dosagem produz o primeiro Cmax in vivo que é entre 35% e 50% superior ao Cmax comparativo.

7. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a pluralidade dita de contas ou partículas inclui uma pluralidade de primeiras contas ou primeiras partículas, e uma pluralidade de segundas contas ou segundas partículas;

cada um dos primeiros grânulos dito ou primeiras partículas compreendendo de 45% a 55% em peso da droga, onde a relação de massa da droga disse a ligação em dito primeiro grânulos ou primeiras partículas está entre 3.5:1 e 4.5:1; e

cada um de dito segundo grânulos ou segundas partículas compreendendo de 25% a 35% pelo peso de dito droga, onde a relação de massa de dito droga para dito ligante em dito segundo grânulos ou segundas partículas está entre 3.5:1 e 4.5:1;

sendo que a dita forma de dosagem produz disse primeiro C_{max} *in vivo* que é entre 20% e 40% mais alto do que disse C_{max} comparativa.

8. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que:

disse forma de dosagem e disse forma de dosagem comparativa cada um compreendem 130 mg de fenofibrato; e

disse que o primeiro C_{max} está entre 4900 ng/mL e 5800 ng/mL.

9. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que:

essa forma de dosagem e essa forma de dosagem comparativa compreendem cada uma 130 mg de fenofibrato; e

disse que o primeiro C_{max} está entre 5400 ng/mL e 7200 ng/mL.

10. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para uso na redução do nível de colesterol em um paciente em risco de doença cardiovascular, por exemplo, quando essa forma de dosagem é administrada em conjunto com uma estatina.

11. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para uso no aumento dos níveis de lipoproteína de alta densidade em um paciente em risco de doença cardiovascular, por exemplo, em que a forma de dosagem é administrada em conjunto com uma estatina.

Ácido Fenofibrático em Plasma Versus Tempo
Perfil Farmacocinético de Jejum (FENO-08524, n=24)

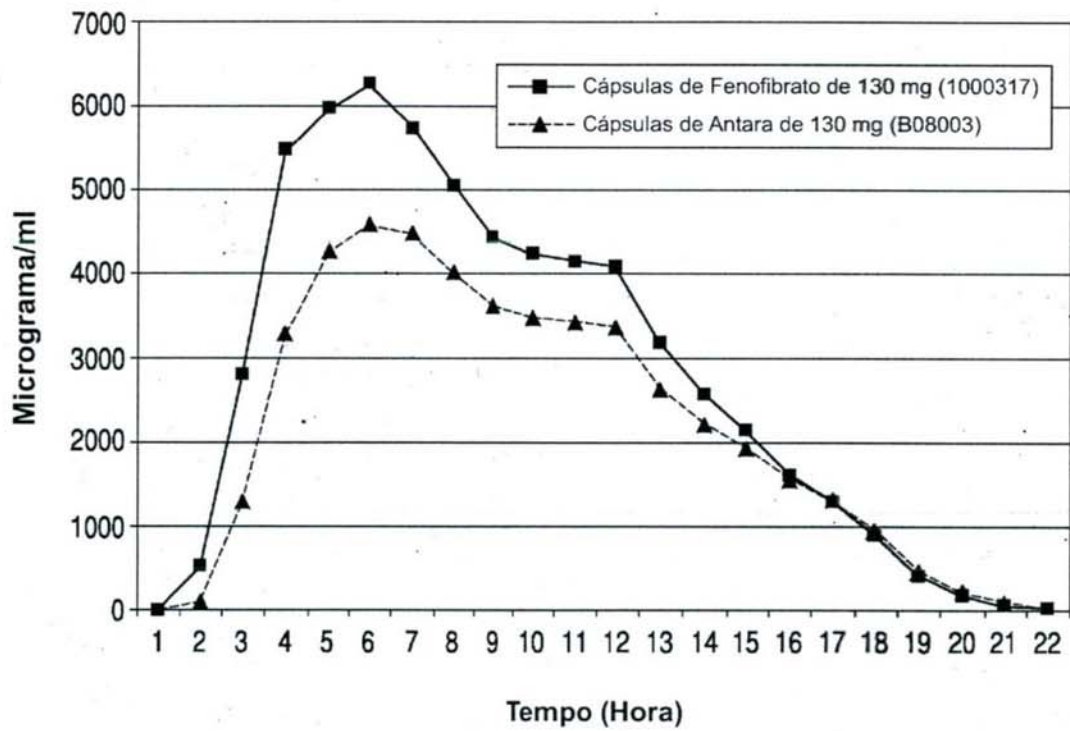


FIG. 1

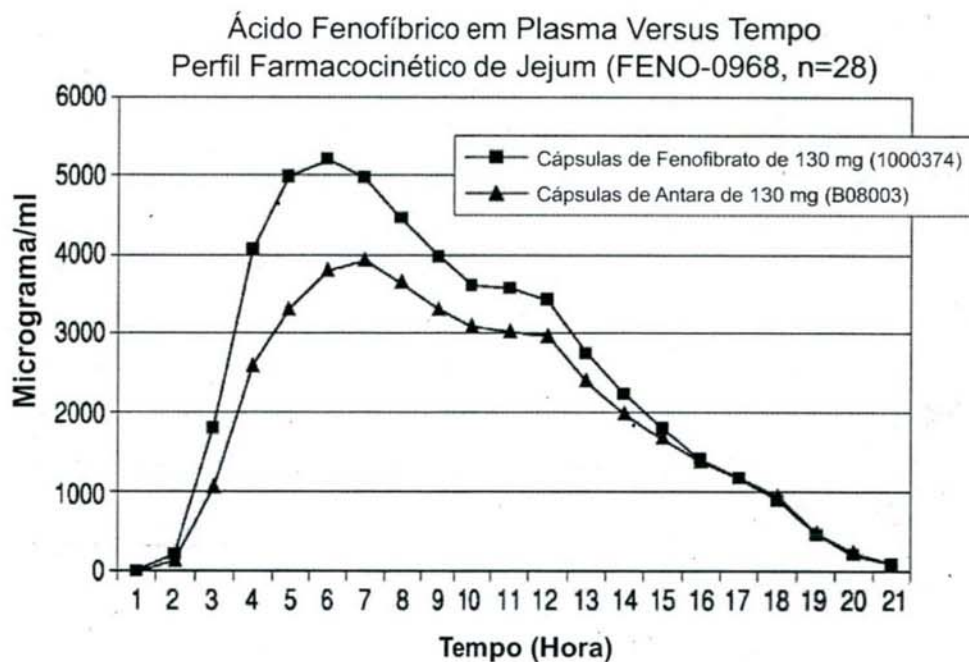


FIG. 2

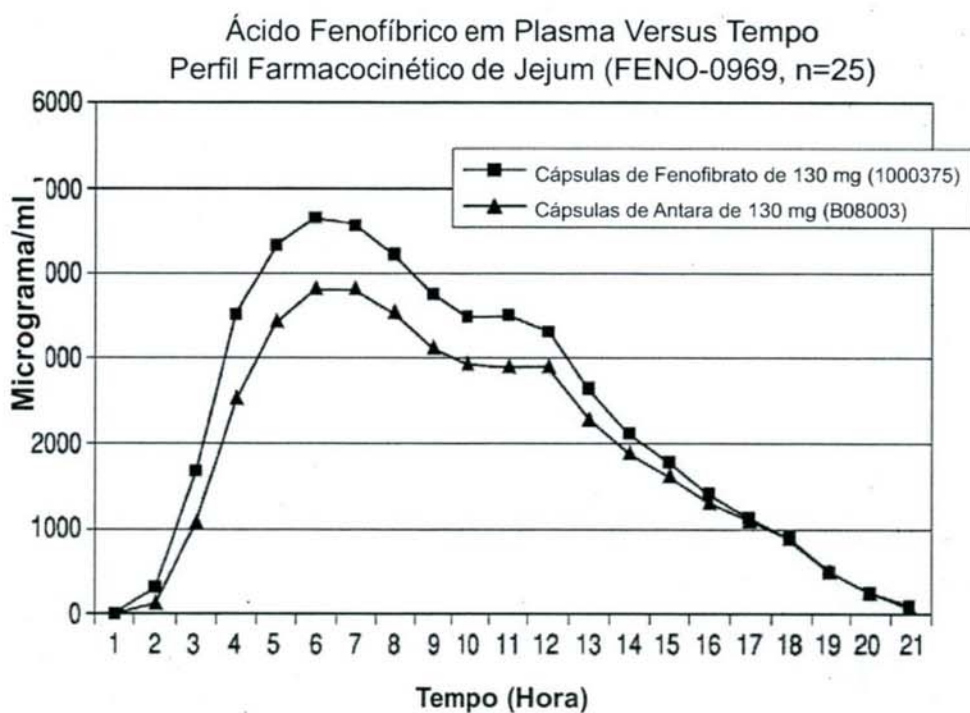


FIG. 3

Ácido Fenofíbrico em Plasma Versus Tempo
 Perfil Farmacocinético de Jejum (FENO-09288, n=27)

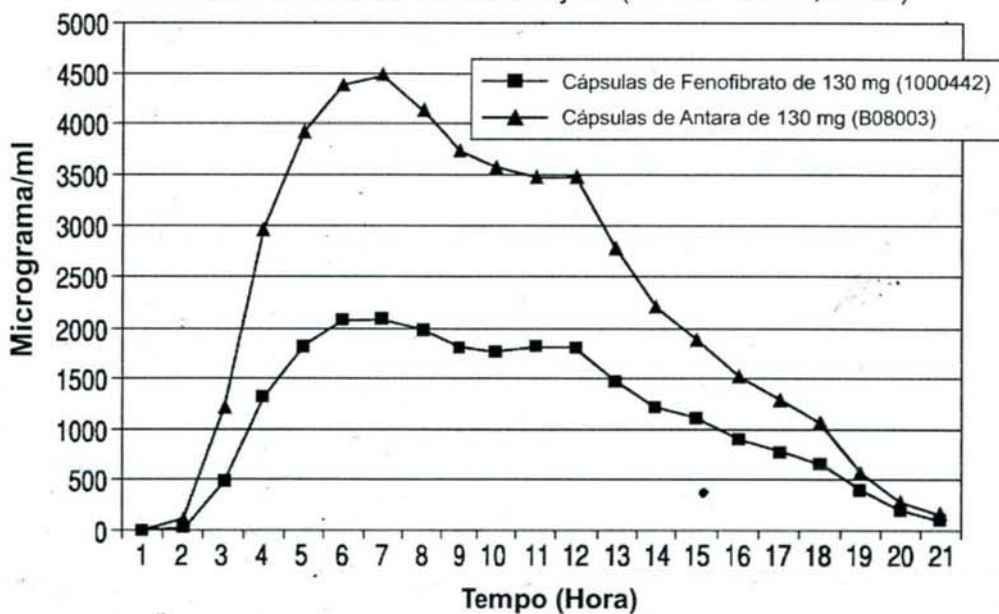


FIG. 4

Ácido Fenofíbrico em Plasma Versus Tempo
 Perfil Farmacocinético de Jejum (FENO-1018, n=20)

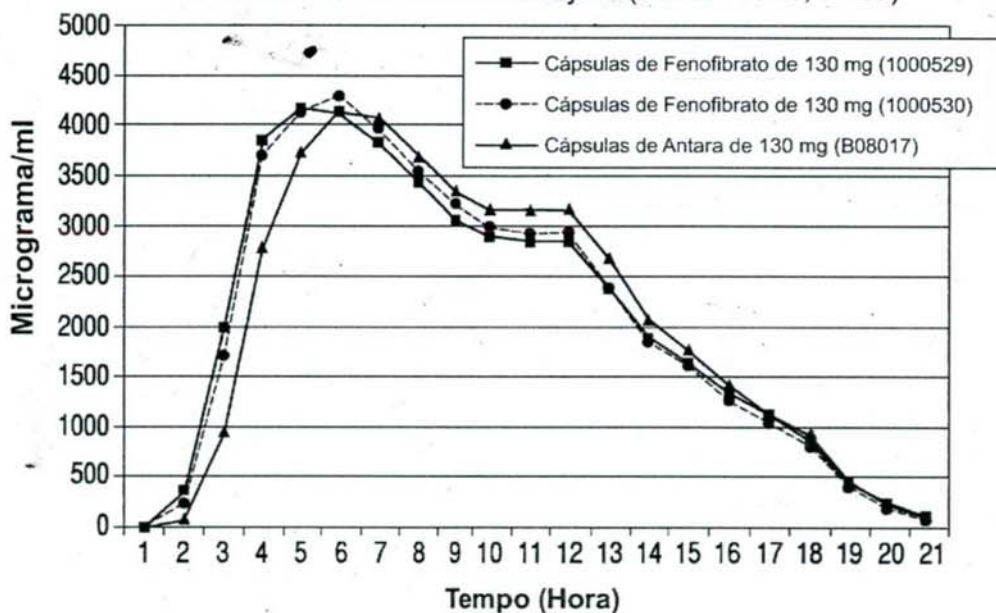


FIG. 5

Ácido Fenofíbrico em Plasma Versus Tempo
Perfil Farmacocinético de Jejum (FENO-10202, n=29)

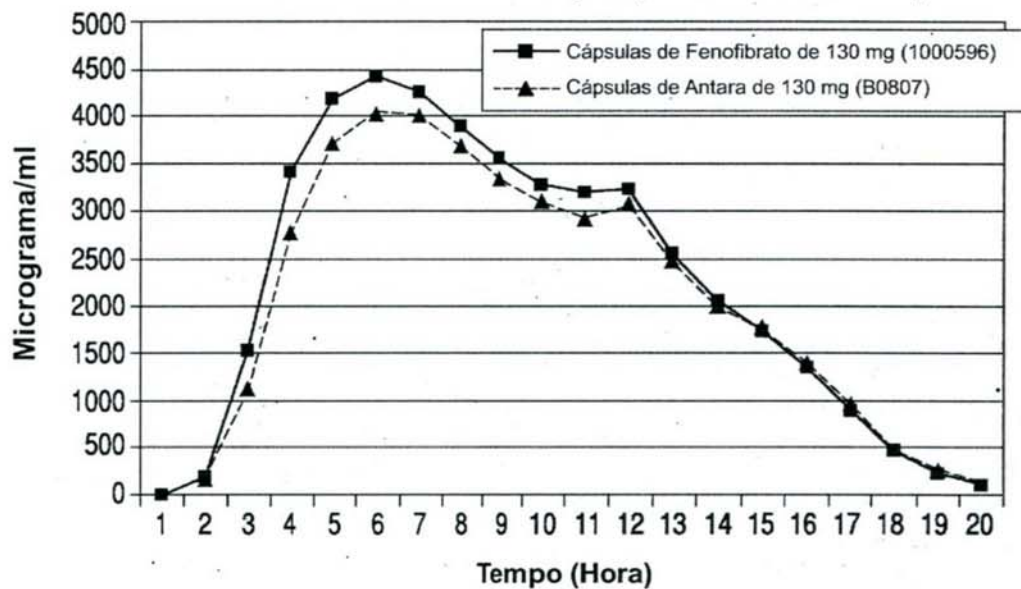


FIG. 6

Ácido Fenofíbrico em Plasma Versus Tempo
Perfil Farmacocinético sob Condições Alimentadas (FENO-10203, n=31)

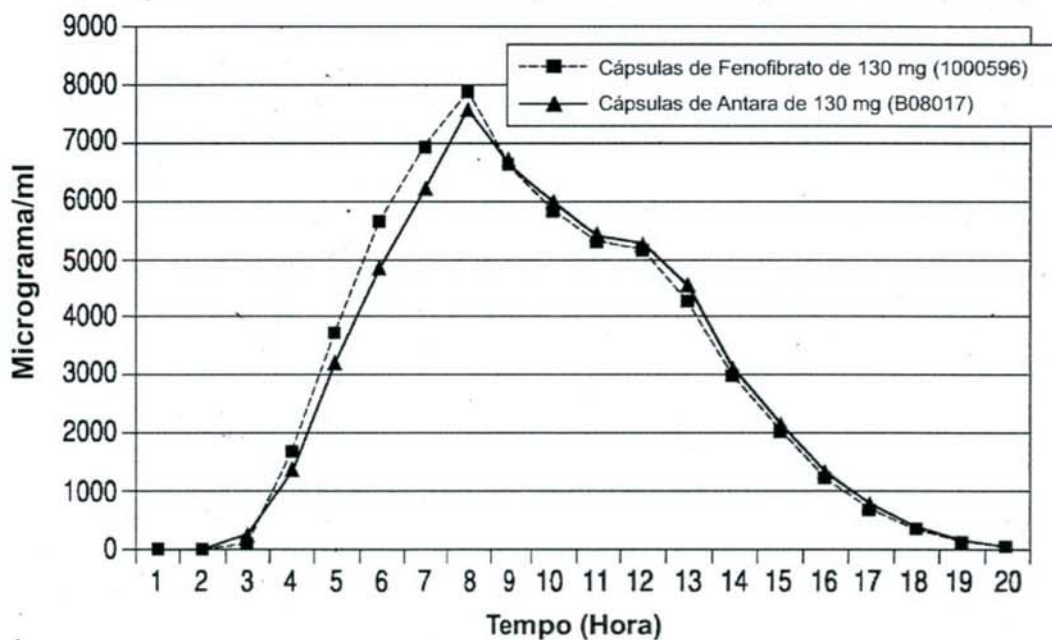


FIG. 7