



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 271 924**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **05006751 .1**

(86) Fecha de presentación : **07.07.2000**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1574214**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **14.09.2005**

(54) Título: **Composición farmacéutica que contiene fenofibrato y procedimiento de preparación.**

(30) Prioridad: **09.07.1999 FR 99 08923**

(73) Titular/es: **ETHYPHARM
21, rue Saint-Mathieu
78550 Houdan, FR**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

(72) Inventor/es: **Criere, Bruno;
Chenevier, Philippe y
Suplie, Pascal**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 271 924 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que contiene fenofibrato y procedimiento de preparación.

5 La presente invención tiene por objeto una nueva composición farmacéutica que contiene fenofibrato.

El fenofibrato está recomendado en el tratamiento de las hiperlipidemias, de las hipercolesterolemias y de las hipertrigliceridemias endógenas del adulto. Un tratamiento de 300 a 400 mg de fenofibrato por día permite una reducción de 20 a 25% de la colesterolemia, y de 40 a 50% de la triglyceridemia.

10 El metabolito mayor plasmático del fenofibrato es el ácido fenofíbrico. La semivida plasmática de eliminación del ácido fenofíbrico es del orden de 20 horas. Su concentración plasmática máxima se alcanza por término medio en cinco horas, tras la ingestión del medicamento. La concentración plasmática media es del orden de 15 microgramos/ml para una posología de 300 mg de fenofibrato por día. Este porcentaje es estable durante todo el tratamiento.

15 El fenofibrato es un principio activo muy poco soluble en agua, cuya absorción a nivel del aparato digestivo está limitado. Un aumento de su solubilidad o de su velocidad de solubilización conlleva una mejor absorción digestiva.

20 Se han explorado diversas vías para aumentar la velocidad de solubilización del fenofibrato: la micronización del principio activo, la adición de un tensioactivo, y la co-micronización del fenofibrato con un tensioactivo.

25 La patente EP 256 933 describe gránulos de fenofibrato en los que el fenofibrato se microniza para aumentar su biodisponibilidad. Las micropartículas cristalinas de fenofibrato son de dimensiones menores que 50 μm . El aglutinante utilizado es la polivinilpirrolidona. El documento sugiere otros tipos de aglutinantes como los polímeros metacrílicos, los derivados de celulosa, y los polietilenglicoles. Los gránulos descritos en los ejemplos del documento EP 256 933 se obtienen mediante un procedimiento que utiliza disolventes orgánicos.

30 La patente EP 330 532 propone mejorar la biodisponibilidad del fenofibrato co-micronizándolo con un tensioactivo, como el laurilsulfato de sodio. El co-micronizado se granula a continuación por vía húmeda a fin de mejorar las capacidades de fluidez del polvo y facilitar su llenado en cápsulas. Esta co-micronización permite un aumento significativo de la biodisponibilidad con relación a la utilización del fenofibrato descrito en el documento EP 256 933. Los gránulos descritos en el documento EP 330 532 contienen polivinilpirrolidona como aglutinante.

35 Esta patente da a conocer que la co-micronización del fenofibrato con un tensioactivo sólido mejora significativamente la biodisponibilidad del fenofibrato en comparación con la utilización de un tensioactivo, de una micronización o de la asociación de un tensioactivo y del fenofibrato micronizado.

40 La patente WO 98/31361 propone mejorar la biodisponibilidad del fenofibrato, fijando sobre un soporte inerte hidrodispersable del fenofibrato micronizado, un polímero hidrófilo y, eventualmente, un tensioactivo. El polímero hidrófilo, identificado como una polivinilpirrolidona, representa por lo menos 20% en peso de la composición anteriormente descrita.

45 Este procedimiento permite aumentar la velocidad de disolución del fenofibrato, así como su biodisponibilidad. Sin embargo, el procedimiento de preparación según esta patente no es totalmente satisfactorio, porque necesita la utilización de una cantidad importante de PVP y de otros excipientes. El ejemplo presentado en esta solicitud de patente hace referencia a una composición que contiene sólo 17,7% de fenofibrato expresado en relación máscica. Esta baja relación máscica del fenofibrato conduce a una forma final de tamaño muy grande, dando como resultado una administración no fácil de la dosis deseada de fenofibrato, o la administración de dos comprimidos.

50 Se ha descubierto, en el ámbito de la presente invención, que la incorporación de un derivado celulósico, utilizado como aglutinante y adyuvante de la solubilización, en una composición que contiene fenofibrato micronizado y un tensioactivo, permite obtener una biodisponibilidad superior a una composición que contiene un co-micronizado de fenofibrato y de un tensioactivo.

55 La presente invención tiene, por lo tanto, por objeto una composición farmacéutica que contiene fenofibrato micronizado, un tensioactivo e hidroxipropilmetilcelulosa como aglutinante y adyuvante de solubilización, caracterizada porque la proporción en masa fenofibrato/hidroxipropilmetilcelulosa está comprendida entre 5/1 y 15/1.

60 La composición de la invención se presenta ventajosamente en cápsulas que contienen polvo o gránulos, preferentemente en forma de gránulos. Estos gránulos se pueden preparar especialmente mediante la colocación sobre microgránulos neutros, mediante pulverización de una suspensión acuosa que contiene el tensioactivo, la hidroxipropilmetilcelulosa aglutinante solubilizado y el fenofibrato micronizado en suspensión, o mediante granulación de polvo por vía húmeda, según la cual los constituyentes, especialmente el fenofibrato micronizado, el tensioactivo y el derivado celulósico, se granulan por granulación húmeda utilizando una disolución de mojado acuosa, se secan y se calibran.

65 La composición farmacéutica según la presente invención presenta una gran proporción de fenofibrato, y se puede presentar por lo tanto en una formulación de tamaño inferior a las formulaciones de la técnica anterior, lo que hace que esta composición de la presente invención sea fácilmente administrable.

ES 2 271 924 T3

La cantidad de fenofibrato es mayor o igual a 60% en peso, preferentemente mayor o igual a 70% en peso, más preferentemente mayor o igual a 75% en peso, con relación al peso de la composición.

En el ámbito de la presente invención, el fenofibrato no se co-microniza con un tensioactivo. Por el contrario, 5 se microniza solo, y después se asocia con un tensioactivo y con el derivado celulósico aglutinante, adyuvante de la solubilización.

El tensioactivo se selecciona de entre los tensioactivos sólidos o líquidos a temperatura ambiente, por ejemplo el laurilsulfato de sodio, el Polysorbate® 80 o el Montane® 20, preferentemente el laurilsulfato de sodio.

10 El agente tensioactivo representa entre 1 y 10%, preferentemente entre 3 y 5% en peso, con relación al peso del fenofibrato.

15 El derivado celulósico aglutinante representa entre 2 y 15%, preferentemente entre 5 y 12% en peso de la composición.

Se selecciona preferentemente la hidroxipropilmetylcelulosa, cuya viscosidad aparente está comprendida entre 2,4 y 18 mPa.s (cP), y de manera más preferida está comprendida entre 2,4 y 3,6 mPa.s (cP), como por ejemplo el Pharmacoat 603®.

20 El tamaño medio de las partículas de fenofibrato es inferior a 15 μm , preferentemente 10 μm , más preferentemente inferior a 8 μm .

25 La composición de la invención puede además contener por lo menos un excipiente, tal como diluyentes como la lactosa, agentes antiespumantes como la Diméthicone® y la Siméthicone®, y lubricantes como el talco.

La composición farmacéutica de la invención está ventajosamente constituida de gránulos en una cantidad equivalente a una dosis de fenofibrato comprendida entre 50 y 300 mg, preferentemente igual a 200 mg.

30 La presente invención se refiere igualmente a un procedimiento de preparación del polvo o de los gránulos cuya composición se describe anteriormente. Este procedimiento no utiliza ningún disolvente orgánico.

Según una primera variante, los gránulos se preparan mediante colocación sobre microgránulos neutros.

35 Los microgránulos neutros presentan una granulometría comprendida entre 200 y 1000 micrómetros, preferentemente entre 400 y 600 micrómetros.

La colocación se efectúa en turbina con formación de grageas, en turbina perforada o en lecho de aire fluidizado, preferentemente en lecho de aire fluidizado.

40 La colocación sobre los microgránulos neutros se hace mediante pulverización de una suspensión acuosa que contiene el tensioactivo, la hidroxipropilmetylcelulosa aglutinante solubilizado, y el fenofibrato micronizado en suspensión.

45 Según una segunda variante, los gránulos se obtienen por granulación de polvo por vía húmeda. La granulación permite densificar los polvos y mejorar sus propiedades de fluidez. Igualmente permite una mejor conservación de la homogeneidad, evitando la separación de la mezcla de los diferentes constituyentes.

50 El fenofibrato micronizado, el tensioactivo, la hidroxipropilmetylcelulosa, y eventualmente los otros excipientes, se mezclan, se granulan, se secan, y después se calibran. La disolución de mojado puede ser agua o una disolución acuosa que contiene el derivado celulósico aglutinante y/o el tensioactivo.

55 Según una forma de realización particular, el fenofibrato y los demás excipientes se mezclan en una mezcladora planetaria. La disolución de mojado se lleva directamente en la mezcla. La masa húmeda obtenida se granula con una granuladora oscilante, y después se seca con estufa. Los gránulos se obtienen tras hacerlos pasar sobre una calibradora oscilante.

60 La figura 1 representa el perfil de liberación *in vivo* de la formulación del ejemplo 1C y de una formulación de la técnica anterior, en sujetos en ayunas.

La figura 2 representa el perfil de liberación *in vivo* de la formulación del ejemplo 1C y de una formulación de la técnica anterior, en sujetos recién alimentados.

65 La figura 3 representa el perfil de liberación *in vivo* de la formulación del ejemplo 2B y de una formulación de la técnica anterior, en sujetos en ayunas.

La figura 4 representa el perfil de liberación *in vivo* de la formulación del ejemplo comparativo 3 y de una formulación de la técnica anterior, en sujetos recién alimentados.

ES 2 271 924 T3

La invención se ilustra con los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

5 Gránulos

1A) Microgránulos (XFEN 1735)

Los microgránulos se obtienen por pulverización de una suspensión acuosa sobre núcleos neutros. La composición 10 se presenta en la tabla siguiente:

Fórmula	Cantidad (Porcentaje másico)
Fenofibrato micronizado	64,5
Microgránulos neutros	21
HPMC (Pharmacoat 603®)	11,2
Polysorbate® 80	3,3
Contenido en fenofibrato	645 mg/g

25 La disolución *in vitro* se determina según un procedimiento en célula con flujo continuo con un caudal de 8 ml/min de laurilsulfato de sodio al 0,1 N. Los porcentajes de producto disuelto, en función del tiempo, en comparación con una formulación de la técnica anterior, Lipanthyl 200 M, se presentan en la tabla siguiente.

Tiempo (min.)	15	30
Ejemplo 1A (% disuelto)	73	95
Lipanthyl 200M (% disuelto)	47,3	64,7

40 La formulación 1A presenta una disolución más rápida que la del Lipanthyl 200M.

1B) Microgránulos (X FEN 1935)

45 El tamaño medio de las partículas de fenofibrato es igual a $6,9 \pm 0,7$ micrómetros.

50 Los microgránulos se obtienen por pulverización de una suspensión acuosa sobre núcleos neutros. La suspensión contiene fenofibrato micronizado, laurilsulfato de sodio y HPMC.

55 El montaje se efectúa en lecho de aire fluidizado Huttlin (rotoproceso).

50 La fórmula obtenida se presenta a continuación.

FÓRMULA	CANTIDAD (Porcentaje másico)
Fenofibrato micronizado	65,2
Microgránulos neutros	20,1
HPMC (Pharmacoat 603®)	11,4
Laurilsulfato de sodio	3,3
Contenido en fenofibrato	652 mg/g

65 El tamaño medio de los microgránulos neutros está comprendido entre 400 y 600 μm .

ES 2 271 924 T3

1C) Cápsulas de microgránulos (YFEN 001)

Se preparan los microgránulos de la composición siguiente:

MATERIAS PRIMAS		CANTIDAD (porcentaje másico)
Fenofibrato micronizado		67,1
Microgránulos neutros		17,2
Pharmacoat 603® (HPMC)		11,7
Laurilsulfato de sodio		3,3
Emulsión de dimeticona 35%		0,2
Talco		0,5
Contenido en fenofibrato		671 mg/g

según el procedimiento descrito en el párrafo 1A).

Los microgránulos obtenidos se reparten en cápsulas de tamaño 1, conteniendo cada una 200 mg de fenofibrato.

La disolución *in vitro* se determina según un método en célula con flujo continuo, con un caudal de 8 ml/min de laurilsulfato de sodio al 0,1 N. Los resultados comparativos con una formulación de la técnica anterior, Lipanthyl 200M, se presentan en la tabla siguiente.

Tiempo (min.)	15	30
Ejemplo 1C (% disuelto)	76	100
Lipanthyl 200M (% disuelto)	47,3	64,7

La formulación 1C presenta una disolución más rápida que la del Lipanthyl 200M.

Las cápsulas se conservan durante 6 meses a 40°C/85% de humedad relativa. Las cápsulas son estables en estas condiciones de almacenamiento aceleradas. Se han efectuado los ensayos de disolución *in vitro* (en células con flujo continuo con un caudal de 8 ml/min de laurilsulfato de sodio al 0,1 N). Los porcentajes de producto disuelto, en función del tiempo, para cápsulas conservadas 1, 3 y 6 meses, se presentan en la tabla siguiente.

Tiempo de disolución (min.)	Tiempo de conservación		
	1 mes (% de producto disuelto)	3 meses (% de producto disuelto)	6 meses (% de producto disuelto)
5	25,1	23,0	20,1
15	71,8	65,6	66,5
25	95,7	88,7	91,0
35	104,7	98,7	98,2
45	106,4	100,2	99,1
55	106,7	100,5	99,5
65	106,8	100,6	99,7

ES 2 271 924 T3

En la siguiente tabla se presenta la evolución del contenido en principio activo durante el almacenamiento.

Contenido (mg/cápsula)	Tiempo de conservación			
	0	1 mes	3 meses	6 meses
	208,6	192,6	190,8	211,7

Estudio farmacocinético realizado en un sujeto en ayunas

Se compara el perfil de liberación *in vivo* de las cápsulas, que contienen los gránulos YFEN 01 dosificados con 200 mg de fenofibrato, con el de las cápsulas comercializadas bajo la marca Lipanthyl 200M.

Este estudio se realiza en 9 sujetos. Se realizan tomas de sangre a intervalos de tiempo regulares, y se dosifica el ácido fenóbrico.

Los resultados se presentan en la tabla siguiente y en la figura 1.

Parámetros farmacocinéticos	Lipanthyl 200 M	Ejemplo 1C
AUC _{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	76	119
AUC _{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	96	137
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	2,35	4,71
T _{max} (horas)	8,0	5,5
Ke (1/hora)	0,032	0,028
Elim ½ (horas)	26,7	24,9

En la presente Solicitud, se utilizan las siguientes abreviaturas:

C_{max}: concentración plasmática máxima,

T_{max}: tiempo necesario para alcanzar la C_{max},

Elim_½: semivida plasmática,

AUC_{0-t}: área bajo la curva de 0 a t,

AUC_{0-∞}: área bajo la curva de 0 a ∞ ,

Ke: constante de eliminación.

Los resultados obtenidos para el Lipanthyl 200 M y para el producto del ejemplo 1C se representan en la figura 1, respectivamente, mediante las curvas 1 y 2.

Estos resultados muestran que la composición según la presente invención presenta una biodisponibilidad mayor que la del Lipanthyl 200 M, en el sujeto en ayunas.

ES 2 271 924 T3

Estudio farmacocinético realizado en el sujeto recién alimentado

Se compara el perfil de liberación *in vivo* de las cápsulas, que contienen los gránulos YFEN 01 dosificados con 200 mg de fenofibrato, con el de las cápsulas comercializadas bajo la marca Lipanthyl 200 M.

Este estudio se realiza en 18 sujetos. Se realizan tomas de sangre a intervalos de tiempo regulares, y se dosifica el ácido fenóbrico.

Los resultados se presentan en la tabla siguiente y en la figura 2.

10

	Parámetros farmacocinéticos	Lipanthyl 200 M	Ejemplo 1C
15	AUC _{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	244	257
20	AUC _{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	255	270
25	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	12	13
30	T _{max} (horas)	5,5	5,5
35	Ke (1/hora)	0,04	0,04
	Elim 1/2 (horas)	19,6	19,3

40

Los resultados obtenidos para el Lipanthyl 200 M y para el producto del ejemplo 1C se representan en la figura 2, respectivamente, mediante las curvas 1 y 2.

Estos resultados muestran que la composición según la presente invención es bioequivalente a la del Lipanthyl 200 M, en el sujeto recién alimentado.

45

Ejemplo 2

Polvo

50

2A) *Gránulos (X FEN 1992)*

Se preparan gránulos con la siguiente composición:

55

	FÓRMULA	PORCENTAJE MÁSICO
60	Fenofibrato micronizado	71
	Lactosa	21,5
	HPMC (Pharmacoat 603 [®])	5
	Laurisulfato de sodio	2,5

65

Se mezcla el fenofibrato micronizado, la HPMC y la lactosa con la ayuda de una mezcladora planetaria. Esta mezcla se granula en presencia de una disolución de laurilsulfato de sodio.

ES 2 271 924 T3

El tiempo de fluencia de los gránulos es de 7 segundos. En la tabla siguiente se presentan la capacidad para la compresión y el reparto granulométrico. Estas medidas se han efectuado conforme a las normas de la Farmacopea Europea.

Capacidad para la compresión (X FEN 1992)	
V0	204 ml
V10	186 ml
V500	168 ml
V1250	164 ml
V10-V500	22 ml

Reparto granulométrico (X FEN 1992)	
Abertura de la malla de los tamices (mm)	% de masa de rechazo
0,6	8
0,5	9
0,355	12
0,2	30
0,1	23
0	18

2B) Cápsulas de gránulos (Y FEN 002)

• Preparación

El fenofibrato micronizado se mezcla, en una mezcladora PMA (Niro Fielder), con lactosa y HPMC. Se moja a continuación con una disolución acuosa de laurilsulfato de sodio. La masa obtenida se granula haciéndola pasar sobre una granuladora oscilante, se seca y se calibra en un tamiz de 1,25 mm de abertura de malla.

Los gránulos se acondicionan a continuación en cápsulas, de tamaño 1, dosificadas con 200 mg de fenofibrato.

Se obtienen gránulos con la siguiente composición.

FÓRMULA	PORCENTAJE MÁSICO
Fenofibrato micronizado	70
Lactosa	21,5
Pharmacoat 603® (HPMC)	5
Laurilsulfato de sodio	3,5
Contenido	700 mg/g

• Propiedades de los gránulos

El tiempo de fluencia de los gránulos es de 6 s. En las tablas siguientes se presentan la capacidad para la compresión y el reparto granulométrico. Estas medidas se han efectuado conforme a las normas de la Farmacopea Europea.

ES 2 271 924 T3

Capacidad para la compresión (Y FEN 002)	
V0	216 ml
V10	200 ml
V500	172 ml
V1250	170 ml
V10-V500	28 ml

15

Reparto granulométrico (Y FEN 002)		
Abertura de la malla de los tamices (mm)	% de masa de rechazo	
0,6	5	
0,5	7	
0,355	11	
0,2	30	
0,1	25	
0	22	

35 La disolución *in vitro* se determina según un método en célula con flujo continuo, con un caudal de 8 ml/min de laurilsulfato de sodio al 0,1 N. Los resultados comparativos con una formulación de la técnica anterior, Lipanthyl 200M, se presentan en la tabla siguiente.

40

Tiempo (min.)	15	30
Ejemplo 2B (% disuelto)	82,2	88,5
Lipanthyl 200 M (% disuelto)	47,3	64,7

50

La formulación 2B presenta una disolución más rápida que la del Lipanthyl 200M.

55

- *Ensayos de estabilidad*

Las cápsulas conservadas a 40°C/75% de humedad relativa son estables durante 6 meses.

60

55 Se han efectuado ensayos de disolución *in vitro* (en células con flujo continuo, con un caudal de 8 ml/min de laurilsulfato de sodio al 0,1 N). Los porcentajes de producto disuelto, en función del tiempo, para cápsulas conservadas 1, 3 y 6 meses, se presentan en la tabla siguiente.

65

Tiempo de disolución (min.)	Tiempo de conservación		
	1 mes (% de producto disuelto)	3 meses (% de producto disuelto)	6 meses (% de producto disuelto)
5	54,2	52,9	49,0
15	81,1	75,8	82,2
25	86,4	79,6	87,2
35	88,8	81,6	89,8
45	90,7	82,9	91,5
55	92,1	83,9	92,7
65	93,2	84,7	93,6

En la siguiente tabla se presenta la evolución del contenido en principio activo durante el almacenamiento.

Contenido (mg/cápsula)	Tiempo de conservación			
	0	1 mes	3 meses	6 meses
	196,6	190,0	199,8	203,3

Estudio farmacocinético realizado en el sujeto en ayunas

Se compara el perfil de liberación *in vivo* de las cápsulas, que contienen los gránulos YFEN 002 dosificados con 200 mg de fenofibrato, con el de las cápsulas comercializadas bajo la marca Lipanthyl 200 M.

Este estudio se realiza en 9 sujetos. Se realizan tomas de sangre a intervalos de tiempo regulares, y se dosifica el ácido fenofíbrico.

Los resultados se presentan en la tabla siguiente y en la figura 3.

Parámetros farmacocinéticos	Lipanthyl 200 M	Ejemplo 2B
AUC _{0-t} (μ g.h/ml)	76	70
AUC _{inf} (μ g.h/ml)	96	82
C _{max} (μ g/ml)	2,35	2,8
T _{max} (horas)	8,0	5,5
Ke (1/hora)	0,032	0,033
Elim ½ (horas)	26,7	23,1

ES 2 271 924 T3

Los resultados obtenidos para el Lipanthyl 200 M y para el producto del ejemplo 2B se representan en la figura 3, respectivamente, mediante las curvas 1 y 2.

Estos resultados muestran que la composición del ejemplo 2B es bioequivalente a la del Lipanthyl 200 M, en el sujeto en ayunas.

Ejemplo 3 Comparativo

10 *Lote ZEF 001*

Este ejemplo ilustra la técnica anterior.

15 Asocia la micronización del fenofibrato y la utilización de un tensioactivo. Se diferencia de la presente invención por la utilización de una mezcla de excipientes aglutinantes constituidos por un derivado celulósico, diferente de la HPMC: el Avicel PH 101, y una polivinilpirrolidona (PVP K30).

Se prepara mediante extrusión-esferonización.

20

• *Fórmula teórica*

25	Productos	Cantidad teórica (%)
	Fenofibrato micronizado	75,08
30	Montanox 80®	4,72
	Avicel PH 101®	5,02
	PVP K 30®	4,12
35	Explotab®	11,06

• *Perfil de disolución in vitro*

40 La disolución *in vitro* se determina según un procedimiento en célula con flujo continuo, con un caudal de 8 ml/min de laurilsulfato de sodio al 0,1 N. Los resultados comparativos con el Lipanthyl 200 M se presentan en la tabla siguiente.

45

Tiempo (min.)	15	30
Ejemplo 3 (% disuelto)	24	40
Lipanthyl 200 M (% disuelto)	47,3	64,7

La disolución es más lenta que la observada para el Lipanthyl 200 M.

55

Estudio farmacocinético realizado en el sujeto en ayunas

Se compara el perfil de liberación *in vivo* de las cápsulas, que contienen los gránulos ZEF 001 dosificados con 200 mg de fenofibrato, con el de las cápsulas comercializadas bajo la marca Lipanthyl 200 M.

60

Este estudio se realiza con 5 sujetos en ayunas, que reciben una única dosis. Se realizan tomas de sangre a intervalos de tiempo regulares, y se dosifica el ácido fenofíbrico.

Los resultados se presentan en la tabla siguiente y en la figura 4.

65

Parámetros farmacocinéticos	Lipanthyl 200 M	Ejemplo 3
AUC _{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	92	47
AUC _{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	104	53
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	3,5	1,7
T _{max} (horas)	5,6	4,6
K _e (1/hora)	0,04	0,038
Elim 1/2 (horas)	18,9	20,3

Los resultados obtenidos para el Lipanthyl 200 M y para el producto del ejemplo 3 se representan en la figura 4, respectivamente, mediante las curvas 1 y 2.

Estos resultados muestran la biodisponibilidad superior del Lipanthyl 200 M con relación a esta formulación que se apoya en la técnica anterior.

El ejemplo 3 muestra que la combinación de los conocimientos de la técnica anterior (a saber, la micronización o la utilización de tensioactivos) no permite obtener una disolución rápida del fenofibrato. Esto se traduce en una baja biodisponibilidad, en comparación con el Lipanthyl 200 M.

Las composiciones realizadas según la presente invención muestran una disolución más rápida que la fórmula de la técnica anterior, y una biodisponibilidad mejorada.

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que contiene fenofibrato micronizado, un tensioactivo y un derivado celulósico aglutinante, tal como un adyuvante de la solubilización, **caracterizada** porque la proporción másica fenofibrato/(hidroximetilpro-pilcelulosa como aglutinante y adyuvante de solubilización) está comprendida entre 5/1 y 15/1.
- 10 2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la hidroxipropilmetilcelulosa presenta una viscosidad aparente comprendida entre 2,4 y 18 mPa.s (cP), comprendida preferentemente entre 2,4 y 3,6 mPa.s (cP).
- 15 3. Composición según una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizada** porque contiene una cantidad de fenofibrato mayor o igual a 70% en peso, más preferentemente mayor o igual a 75% en peso, con relación al peso de la composición.
- 20 4. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el tensioactivo se selecciona de entre el grupo constituido por Polysorbate® 80, Montane® 20 y laurilsulfato de sodio.
- 25 5. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el tensioactivo representa entre 1 y 10%, preferentemente entre 3 y 5% en peso, con relación al peso del fenofibrato.
- 30 6. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el derivado celulósico aglutinante representa entre 2 y 15%, preferentemente entre 5 y 12% en peso de la composición.
- 35 7. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque contiene por lo menos un excipiente, tal como un diluyente como la lactosa, un agente antiespumante como Diméthicone® o Siméthicone®, o un lubricante tal como el talco.
- 40 8. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el tamaño medio de las partículas de fenofibrato es inferior a 15 μm , preferentemente inferior a 8 μm .
- 45 9. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque está en forma de polvo o gránulos contenidos eventualmente en cápsulas.
- 50 10. Procedimiento para la preparación de la composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque se preparan gránulos mediante colocación sobre microgránulos neutros, por pulverización de una suspensión acuosa que contiene el tensioactivo, la hidroxipropilmetilcelulosa solubilizada y el fenofibrato micronizado en suspensión.
- 55 11. Procedimiento para la preparación de la composición según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque se obtienen gránulos mediante granulación de polvo por vía húmeda, según la cual los constituyentes, especialmente el fenofibrato micronizado, el tensioactivo y la hidroxipropilmetilcelulosa, se granulan mediante granulación húmeda utilizando una disolución de mojado acuosa, se secan y se calibran.

45

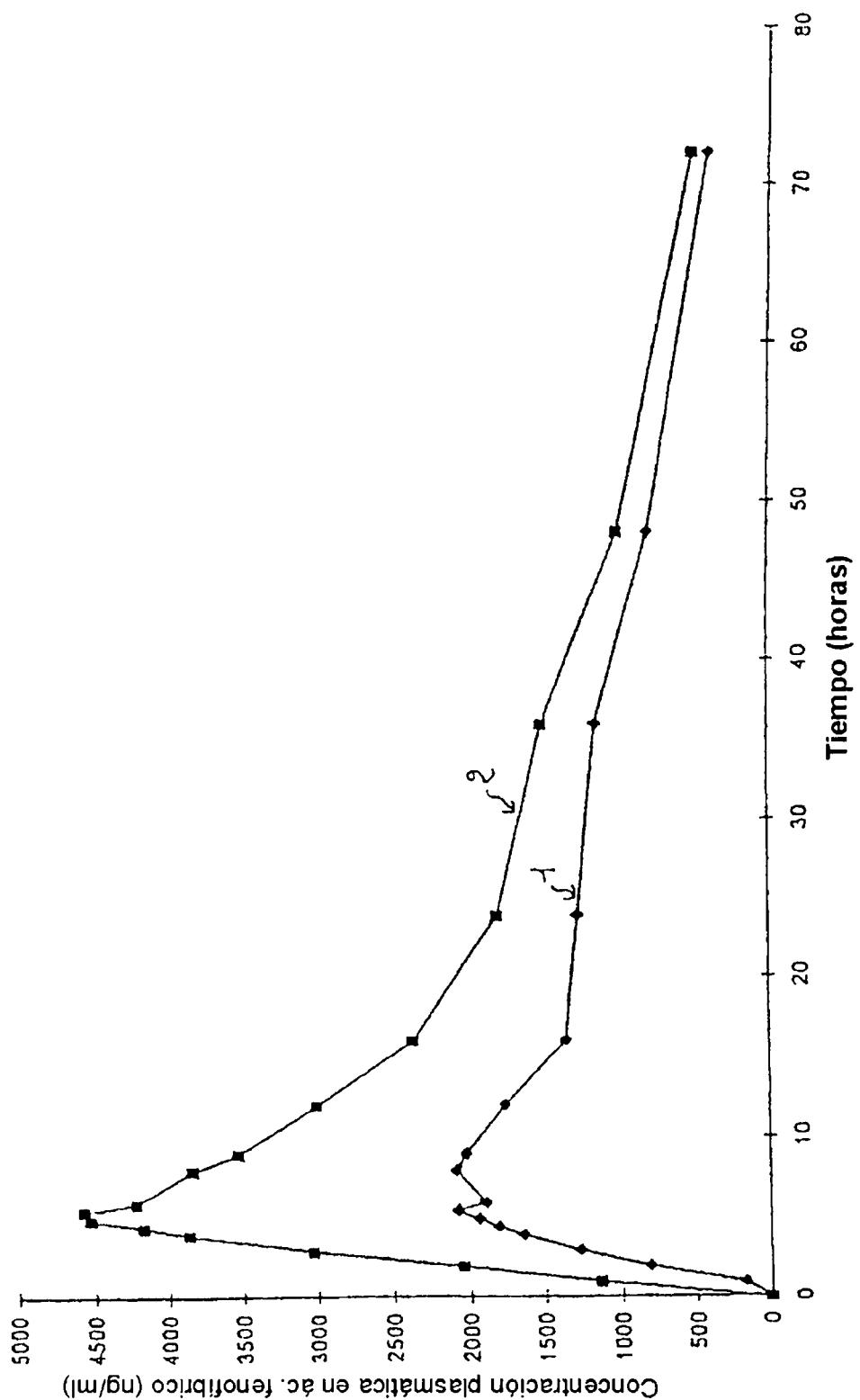
50

55

60

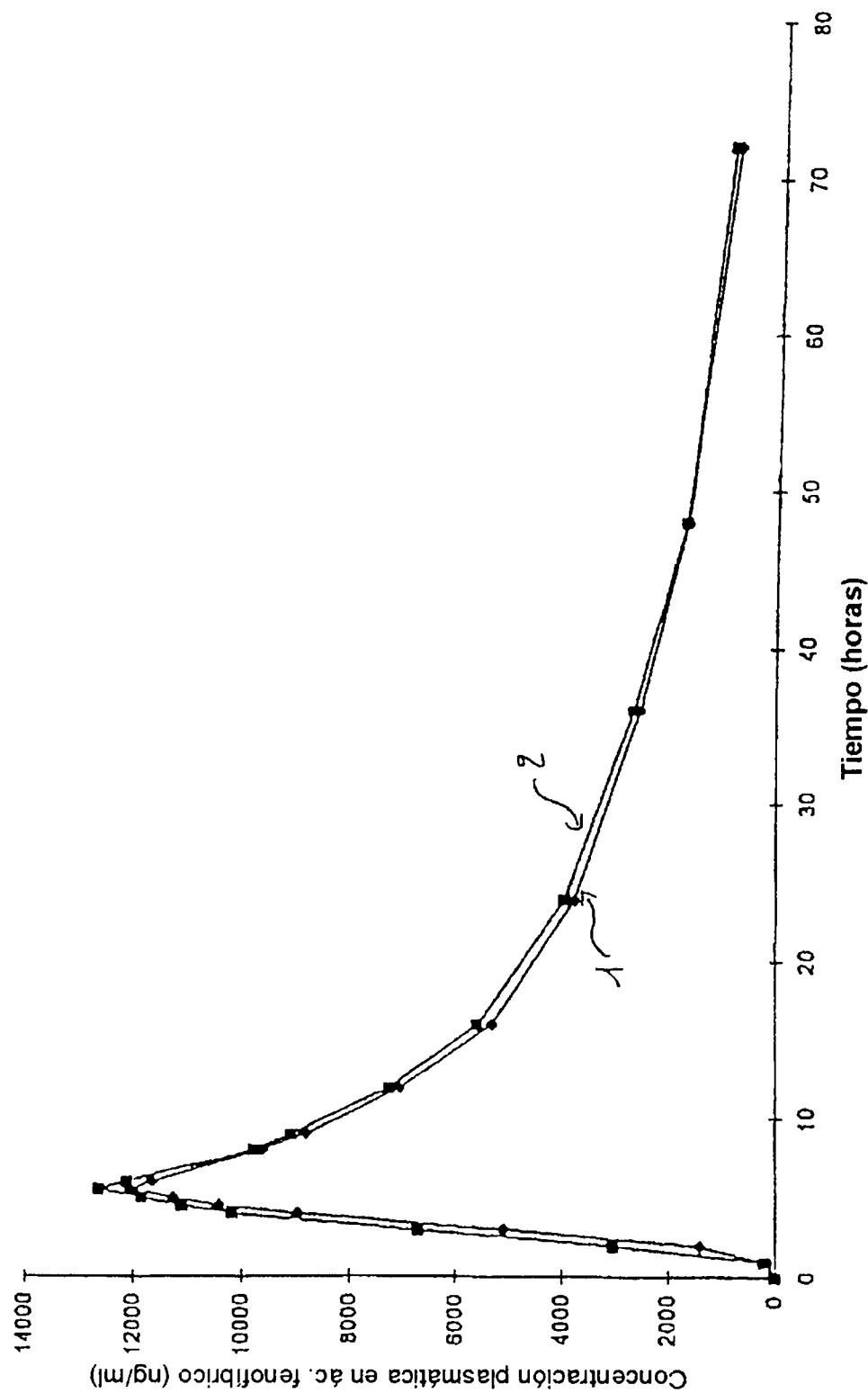
65

Figura 1



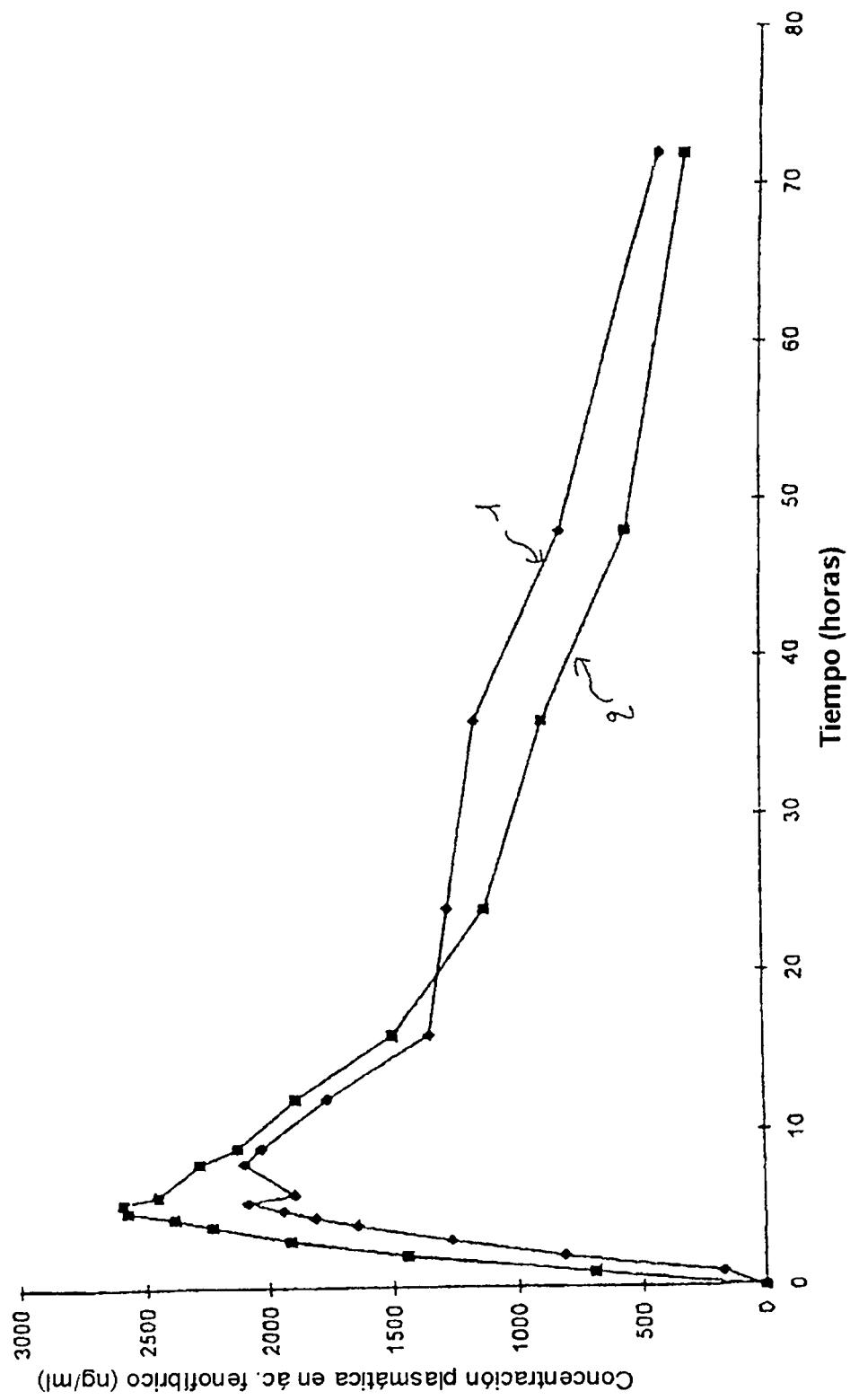
ES 2 271 924 T3

Figura 2



ES 2 271 924 T3

Figura 3



ES 2 271 924 T3

Figura 4

