



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 200 048**

51 Int. Cl.:

A61K 31/22 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

86 Número de solicitud europea: **96900209 .6**

86 Fecha de presentación : **10.01.1996**

87 Número de publicación de la solicitud: **0801562**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **22.10.1997**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene fenofibrato y glicéridos poliglicolizados.**

30 Prioridad: **10.01.1995 US 370883**

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **01.03.2004**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **16.02.2008**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **16.02.2008**

73 Titular/es: **GALEPHAR P.R. Inc.**
Ave Iturregui Calle B., P.O. Box 3468
Carolina, Puerto Rico 00984-3468, PR

72 Inventor/es: **Deboeck, Arthur, M.;**
Baudier, Philippe y
Maes, Paul, J.

74 Agente: **Sugrañes Moliné, Pedro**

ES 2 200 048 T5

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que contiene fenofibrato y glicéridos poliglicolizados.

5 Antecedentes de la invención**Sector de la invención**

La presente invención trata de una forma de dosificación farmacéutica de fenofibrato que tiene una mayor biodisponibilidad, además de un procedimiento ventajoso para realizarla.

Descripción de los antecedentes

El fenofibrato o p-(4-clorobenzoil)-fenoxi isobutirato isopropil éster es útil para el tratamiento de pacientes adultos con elevaciones muy altas de niveles de triglicéridos séricos y/o niveles de colesterol. La dosis diaria usual es 100 mg que se administra en dos o tres dosis. El fenofibrato se absorbe como ácido fenofíbrico que es responsable de la actividad farmacológica. El ácido fenofíbrico resultante de la hidrólisis del fenofibrato se une ampliamente a la albúmina plasmática. La vida media plasmática es aproximadamente de 20 horas. El ácido fenofíbrico se excreta predominantemente a través de la orina, principalmente como conjugado glucurónico, pero también como una forma reducida de ácido fenofíbrico y sus glucurónidos.

El fenofibrato se encuentra disponible actualmente en una forma de dosificación farmacéutica que consiste en cápsulas de gelatina dura que contienen fenofibrato, lactosa, almidón y estearato de magnesio. Después de la administración oral, durante una comida, aproximadamente 60% de la dosis de esta forma convencional se absorbe efectivamente y se encuentra en la sangre como ácido fenofíbrico, el principal metabolito responsable de su actividad farmacológica. (Strolin y col., Act Pharmacol. Toxicol. 1986; 59 (Supl. 5); 167).

El primer intento para mejorar la biodisponibilidad del fenofibrato fue realizado por Ben-Armor y col., mediante la solubilización del fenofibrato en dimetil isosorbida, un solvente no acuoso con un agente humectante miscible (Labrafil M 1944CS) con HLB de entre 1-4. Para usar el producto en cápsulas, se añadió óxido de silicio coloidal para incrementar la viscosidad. El líquido obtenido de este modo se colocó en cápsulas de gelatina dura que, para que fueran resistentes a los escapes, se sellaron. Los estudios *in vivo* con esta formulación indican que no hay una diferencia estadísticamente significativa en la biodisponibilidad entre esta formulación líquida y la forma convencional cuando el producto se administra con comida.

La solicitud de patente europea 0330532 describe una composición de fenofibrato en la que el polvo de fenofibrato se co-microniza con un agente humectante sólido. El lauril sulfato de sodio se describe como el agente humectante sólido de elección. El polvo co-micronizado obtenido de este modo se mezcla con el excipiente que rellena la cápsula, como lactosa, almidón, polivinil pirrolidona y estearato de magnesio. Una formulación de esta composición está disponible actualmente en el mercado francés bajo la marca registrada Lypantyl 200 M®. Se llevó a cabo un estudio que compara esta formulación (Lypantyl 200 M®) con la forma convencional y se observó para el primero un incremento estadísticamente significativo en la biodisponibilidad. En particular, se encontró que 67 mg de esta nueva forma produce la misma cantidad absorbida que 100 mg de la forma convencional (J.L. Suichard y col. Cun Therapeutic Research Vol. 54 NS, Nov. 1993).

Desafortunadamente, la co-micronización del fármaco activo fenofibrato con el agente humectante lauril sulfato de sodio, aunque es necesaria, lleva tiempo y es una operación costosa. Además, una desventaja inherente de la micronización es que el material obtenido debe cumplir con especificaciones de tamaño de partícula muy rigurosas.

Además de todo esto, el relleno de las cápsulas de gelatina dura con un polvo micronizado es una operación dificultosa, particularmente si se considera la homogeneidad en la variación de peso.

Por ello, existe una necesidad de una formulación de fenofibrato que evite el uso de la co-micronización, mientras proporciona una biodisponibilidad comparable a las obtenidas por formulaciones convencionales de fenofibrato que usan la co-micronización.

El documento WO-A-95 24893 (que es parte del estado de la técnica de acuerdo con el artículo 54.3 EPC) enseña un sistema de distribución de un fármaco oral para fármacos hidrófobos. El fenofibrato se sitúa en una amplia serie de posibles fármacos hidrófobos. De acuerdo con dicho documento, el sistema de distribución del fármaco comprende un sistema de transporte que comprende un aceite digestivo y un tensioactivo aceptado farmacéuticamente que no inhibe la lipólisis del aceite digestivo. En la descripción se proporciona una lista de los posibles tensioactivos. Como se afirma en la página 13 del documento WO-A-95 24893, los productos de transesterificación de aceite triglicérido vegetal, natural o hidrogenado, con un HLB de aproximadamente 8 no son apropiados para los fines del objeto del documento WO-A-95 24893.

Resumen de la invención

Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar una formulación de fenofibrato que no requiera el uso de la co-micronización, que, sin embargo, presente una biodisponibilidad comparable a formulaciones de fenofibrato que sí la requieran.

Es también un objeto de la presente invención proporcionar una forma de dosificación oral y sólida, de una formulación de fenofibrato que pueda ser preparada mediante la fusión de los excipientes en los que el fenofibrato sea soluble y, por lo tanto, no requiera ninguna especificación del tamaño de partícula.

Los objetivos mencionados y otros se proporcionan mediante una formulación farmacéutica para tratar la hiperlipidemia y/o la hipercolesterolemia en mamíferos, que contienen una cantidad efectiva de cada fenofibrato y un excipiente que contiene uno o más glicéridos poliglicolizados.

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

La presente invención proporciona una formulación farmacéutica para el tratamiento de la hiperlipidemia y/o la hipercolesterolemia en mamíferos, que contiene una cantidad efectiva de cada composición de fenofibrato y un excipiente que contiene uno o más glicéridos poliglicolizados teniendo preferiblemente los glicéridos poliglicolizados un valor de HLB de aproximadamente al menos 10.

La presente invención es también particularmente ventajosa para la producción de formas de dosificación oral sólidas que pueden ser preparadas mediante la fusión de excipientes en los que el fenofibrato es soluble, en los que no se requieren especificaciones sobre el tamaño de partícula.

La presente invención también trata de la adición de un estabilizador para suspensión a la solución fundida de glicéridos poliglicolizados de fenofibrato. El estabilizador de la suspensión evita la formación de cristales de fenofibrato durante el enfriamiento de las cápsulas de gelatina dura rellenas. Los estabilizadores de suspensión adecuados que pueden ser usados son, por ejemplo, derivados de celulosa, como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, metil celulosa, e hidroxietilcelulosa, povidona, poloxámeros, α , polímeros n-hidroxipoli(oxietileno) poli(oxipropileno)-poli(oxietileno)bloc. Otros estabilizadores de la suspensión equivalentes a estos estabilizadores pueden, desde luego, ser usados también.

La presente invención es también particularmente ventajosa para la producción de una composición farmacéutica en la que la solución de fenofibrato caliente y homogénea se rellena en cápsulas de gelatina dura. Este procedimiento de relleno permite la obtención de cantidades de fenofibrato muy precisas en cada cápsula.

La presente invención es particularmente ventajosa además para la producción de la presente composición farmacéutica en la que el procedimiento para fabricar la composición requiere muy pocos pasos como fusión, mezclado y relleno. Esto hace que el presente procedimiento de fabricación sea extremadamente económico cuando se compara con otro que usa la co-micronización de polvos.

Los glicéridos poliglicolizados que pueden ser usados en la presente invención son generalmente mezclas de monoésteres conocidos, diésteres y triésteres de glicerol y monoésteres conocidos y diésteres de polietilén glicol con una media de peso molecular relativo de entre aproximadamente 200 y 6000. Ellos pueden obtenerse mediante transesterificación parcial de los triglicéridos con polietilén glicol o mediante la esterificación de glicerol y polietilén glicol con ácidos grasos usando reacciones conocidas. Preferentemente, el componente de ácidos grasos contiene entre 8 y 22 átomos de carbono, particularmente entre 10 y 18 átomos de carbono. Como ejemplos de aceites vegetales naturales que pueden usarse se incluyen el aceite de pepita de palma y el aceite de palma. Sin embargo, esto son sólo ejemplos. El poliol apropiado tiene un peso molecular en el intervalo entre aproximadamente 200 a 6000 y preferentemente contiene polietilén glicol, aunque otros polioles pueden ser usados, como poliglicerol o sorbitol. Se encuentran disponibles en el mercado bajo el nombre registrado de Gelucire®.

Como se ha apuntado anteriormente, el HLB de los glicéridos poliglicolizados se *sitúa al menos en aproximadamente 10, y preferiblemente entre 12 y 15. El punto de fusión* de los glicéridos poliglicolizados puede estar entre alrededor de 18°C y 60°C. Sin embargo, es especialmente deseable usar glicéridos poliglicolizados que tengan un punto de fusión superior a 30°C, y preferiblemente superior a 35°C, ya que no hay necesidad de sellar la cápsula, para asegurarse de que es a prueba de pérdidas del mismo, cuando dichos excipientes son usados.

Además, dos o más glicéridos poliglicolizados pueden ser mezclados con el fin de ajustar tanto el valor de HLB como el punto de fusión hasta un valor deseado. El valor de HLB y de la temperatura de la composición puede ser ajustado además con la adición de componentes como polietilén glicol, polioxietilén glicol, ésteres de ácidos grasos y alcoholes de ácidos grasos. En vista de la presente memoria descriptiva, es correcto dentro de la habilidad del artesano, la mezcla de glicéridos poliglicolizados para obtener los valores de HLB deseados y los puntos de fusión.

Se ha descubierto también que la presente composición permite un aumento de la biodisponibilidad del fenofibrato comparado con las formulaciones convencionales.

Aunque los presentes inventores no desean estar ligados a ninguna teoría en particular, un mecanismo plausible de la operación para la presente invención es que tras el enfriamiento, la mezcla fundida de glicéridos poliglicolizados de fenofibrato caliente mantiene el fenofibrato en la forma líquida. Cuando se absorbe en el tracto gastrointestinal del paciente, los fluidos gastrointestinales son capaces de disolver el fenofibrato debido al valor de HLB de la mezcla de excipientes, en la que el fenofibrato es rápidamente absorbido.

Generalmente, la composición de la presente invención contiene aproximadamente de 5% a 95% en peso de fenofibrato y aproximadamente de 95% a 5% en peso de excipiente incluyendo uno o más glicéridos poliglicolizados. Se prefiere, sin embargo, si la presente invención contiene aproximadamente de 20% a 80% en peso de fenofibrato y aproximadamente de 80% a 20% en peso de excipiente. Se prefiere aún más sin embargo, si la presente composición contiene aproximadamente de 30% a 70% en peso de fenofibrato y aproximadamente de 70% a 30% en peso de excipiente.

En una composición particularmente preferida, se usa generalmente aproximadamente de 45% a 55% en peso de fenofibrato y se usa aproximadamente 55% a 45% en peso de excipiente que contiene uno o más glicéridos poliglicolizados.

Generalmente, el procedimiento de la presente invención supone añadir uno o más excipientes, que incluyen uno o más glicéridos poliglicolizados a los medios que lo contienen y el calentamiento entonces de los excipientes hasta que todos los componentes se fundan. Entonces, el fenofibrato se añade lentamente con agitación continua hasta que todo el fenofibrato añadido esté disuelto. La agitación se continúa entonces durante aproximadamente 10 minutos hasta aproximadamente 1 hora, y preferiblemente durante aproximadamente 15 minutos hasta aproximadamente 30 minutos. Entonces, los medios que contienen la composición farmacéutica, como las cápsulas de gelatina dura, se rellenan con la composición usando una máquina para rellenar líquidos en cápsulas que tiene bombas dosificadoras que se calientan hasta la misma temperatura que la temperatura de fusión de la composición farmacéutica. Generalmente esta temperatura está aproximadamente entre 55°C y aproximadamente 95°C, y más típicamente en el intervalo entre aproximadamente 80°C a aproximadamente 90°C. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, las cápsulas se empaquetan en envases. Cuando se usan cápsulas de tamaño 3, cada cápsula preparada de este modo contiene 67 mg de fenofibrato.

Es ventajoso, sin embargo, el uso del siguiente protocolo. A aproximadamente 3 partes en peso de excipiente de glicérido poliglicolizado que tiene una temperatura de fusión de 44°C y un valor de HLB de 14 fundido a 80°C, se le añade aproximadamente 2 partes en peso de fenofibrato y aproximadamente 1 parte en peso de hidroxipropil celulosa. Después de mantener la solución bajo agitación durante aproximadamente 20 minutos, las cápsulas de gelatina dura se rellenan inmediatamente después.

La presente invención será descrita a continuación en detalle haciendo referencia a ejemplos concretos que se proporcionan solamente con el fin de ilustrar y no tienen la intención de ser limitativos.

40

EJEMPLO 1	
Fenofibrato	6,7 kg
Gelucire® 44/14	5,0 kg
Polioxámero 407	5,0 kg
	16,7 kg

45

En un contenedor de acero inoxidable, se introdujeron 5 kg de Gelucire® 44/14 y 5 kg de Poloxámero 407, que se calentaron entonces a 85°C hasta que todos los componentes se fundieron. Se añadieron 6,7 kg de fenofibrato lentamente mientras se agitaba continuamente la mezcla. Cuando todo el fenofibrato estaba disuelto la agitación se mantuvo durante aproximadamente veinte minutos. Usando una máquina para rellenar cápsulas con bombas dosificadoras calentadas a 85°C las cápsulas de tamaño 3 se rellenan con 167 mg de solución. Después del enfriamiento a temperatura ambiente las cápsulas fueron empaquetadas en envases. Cada cápsula preparada de este modo contenía 67 mg de fenofibrato.

55

Estudio farmacocinético

La composición del Ejemplo 1 se comparó con una forma convencional en un estudio farmacocinético con 15 sujetos sanos. Cada sujeto recibió 3 cápsulas de composición del Ejemplo 1 (201 mg de fenofibrato) o 3 cápsulas de Lypantyl 100® (300 mg de la forma convencional). Las sesiones se separaron por un período de tiempo sin fármaco de 7 días. Los fármacos se tomaron después de un desayuno rico en grasas. Las muestras de sangre se obtuvieron antes y a diferentes tiempos hasta 72 horas después de la administración. La concentración plasmática de ácido fenofibrato se determinó en todas las muestras disponibles usando un procedimiento de HPLC convencional.

65

Concentración de ácido fenofibrico plasmático (mg. F frente al tiempo (h) después de la administración de 3 Cápsulas del Ejemplo 1 (Cantidad total de fenofibrato administrado: 201 mg)																	
Tiempo (h) después de la dosis	1	2	3	4	5	6	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Media	DE (desv. estándar)
0	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	0	-
1	BLOQ	BLOQ	0,42	BLOQ	0,52	0,81	0,29	BLOQ	0,32	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	0,81	BLOQ	0,21	0,30
2	0,36	0,34	3,87	4,31	5,10	6,00	4,66	6,46	2,56	BLOQ	0,99	1,09	3,84	3,03	0,75	2,89	2,19
3	3,31	1,06	7,52	8,12	12,80	7,68	7,50	7,27	6,55	2,51	3,83	3,22	12,68	6,73	5,62	6,43	3,37
4	4,06	2,70	6,02	10,87	13,56	8,27	0,42	8,93	8,16	4,46	5,35	5,23	13,93	7,17	9,61	7,85	3,33
5	4,06	5,49	6,61	10,84	12,65	6,99	9,64	11,70	9,65	6,49	7,42	5,46	14,41	8,53	11,08	8,73	2,99
6	4,32	7,17	6,42	10,68	12,34	6,32	12,19	16,75	11,64	9,75	12,16	5,76	15,68	9,95	13,70	10,32	3,71
7	3,82	7,60	4,28	8,50	11,75	5,68	8,93	8,45	11,43	8,89	11,41	3,74	7,60	9,06	10,72	8,12	2,71
9	4,74	6,83	3,71	5,28	9,61	4,27	8,12	6,19	9,97	6,80	8,79	3,57	7,41	6,42	8,70	6,76	2,05
12	5,61	8,07	2,36	5,66	8,08	3,49	7,05	4,70	7,78	5,00	7,00	6,25	3,75	4,83	6,49	5,74	1,73
21	2,57	3,56	0,85	2,48	4,78	1,39	2,51	1,83	3,48	2,19	2,32	2,30	3,67	2,29	2,64	2,59	0,97
36	1,24	1,53	0,61	1,64	3,01	0,63	1,73	1,16	2,38	1,42	1,64	1,24	1,74	1,26	1,26	1,50	0,61
48	0,80	0,76	0,27	0,98	2,13	0,29	1,05	0,95	1,54	1,06	1,10	0,63	1,33	0,73	0,88	0,97	0,47
60	0,55	0,70	BLOQ	0,64	1,43	0,28	0,73	0,43	0,88	0,73	0,92	0,28	0,78	0,48	0,70	0,64	0,33
72	0,40	0,52	BLOQ	0,50	1,21	BLOQ	BLOQ	0,38	0,68	0,51	0,53	BLOQ	0,62	BLOQ	0,39	0,38	0,34

Concentración de ácido fenofíbrico plasmático (mg. f frente al tiempo (h) después de la administración de 3 Cápsulas de la forma convencional (Cantidad total de fenofibrato administrado: 300 mg)															
Tiempo (h) después de la dosis	1	2	3	4	5	6	8	9	10	11	12	13	14	15	16
0	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
1	BLOQ	BLOQ	BLOQ	0,25	BLOQ	BLOQ	1,90	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ
2	BLOQ	BLOQ	0,25	4,67	0,34	1,52	5,83	BLOQ	BLOQ	0,42	0,63	BLOQ	BLOQ	BLOQ	1,28
3	1,75	0,99	2,16	7,39	4,51	3,72	5,89	2,45	1,53	1,71	1,55	1,03	1,40	0,47	3,79
4	3,25	4,62	5,57	9,13	8,83	5,00	5,76	5,12	6,54	4,37	3,58	3,47	4,75	1,48	5,08
5	4,53	10,24	12,20	12,16	10,43	4,77	6,57	11,97	12,91	4,93	6,94	4,22	6,40	3,55	11,35
6	8,77	17,36	12,93	12,08	13,18	5,66	6,62	14,37	18,00	9,03	11,45	4,30	11,12	10,65	17,47
7	4,75	11,92	12,12	10,71	11,36	4,84	5,90	12,31	14,42	8,08	10,58	4,17	13,21	10,11	16,35
9	3,64	8,21	9,29	8,39	9,62	6,34	5,80	7,33	10,86	6,37	8,25	6,34	10,22	7,21	11,79
12	4,24	7,03	6,20	6,90	7,96	8,66	5,30	6,67	7,50	5,11	7,09	12,05	9,16	5,74	8,06
24	2,36	3,43	1,88	3,12	4,76	2,53	2,19	2,61	2,85	2,66	2,85	6,53	4,92	2,29	3,08
36	1,17	2,03	0,92	1,56	3,27	0,95	1,47	1,14	1,73	1,48	1,38	3,31	2,31	1,33	1,69
48	0,70	1,17	0,61	1,02	2,06	0,49	0,71	0,94	0,90	1,07	0,92	1,72	1,39	0,81	1,03
60	0,49	0,50	0,43	0,66	1,77	0,31	0,74	0,81	0,58	0,69	0,55	0,81	1,13	0,54	0,74
72	BLOQ	BLOQ	0,30	0,49	1,48	BLOQ	0,49	0,54	0,34	0,52	0,40	BLOQ	0,83	0,35	0,40

ES 2 200 048 T5

La biodisponibilidad, medida como el alcance de la absorción (área bajo la curva, ABC) indica que 3 cápsulas del Ejemplo 1 de la presente invención (201 mg de fenofibrato ABC= 195) son bioequivalentes a 3 cápsulas de la forma convencional (300 mg de fenofibrato ABC= 221).

De este modo, la biodisponibilidad del fenofibrato de la composición del Ejemplo 1 de la presente invención es 1,5 veces más alta que la biodisponibilidad del fenofibrato de la forma convencional.

EJEMPLO 2	
Fenofibrato	5 kg
Gelucire® 44/14	7,5 kg
Carbowax 20.000	1,5 kg
Hidroxipropilcelulosa	2,5 kg
	16,5 kg

En un recipiente calentado se añadieron 7,5 kg de Gelucire® 44/14 y 1,5 kg de carbowax 20.000 y se calentaron hasta que todos los componentes se fundieron. Se añadieron lentamente 5 kg de fenofibrato mientras se agitaba continuamente. Cuando todo el fenofibrato se disolvió, se añadieron 2,5 kg de hidroxipropilcelulosa y se mantuvo la agitación durante aproximadamente veinte minutos. Usando una máquina para rellenar cápsulas con bombas dosificadoras calentadas a 85°C las cápsulas de tamaño 0 se rellenaron con 660 mg de solución. Después del enfriamiento a temperatura ambiente las cápsulas fueron empaquetadas en envases. Cada cápsula preparada de este modo contenía 200 mg de fenofibrato. Se produjeron 12.701 cápsulas que fueron pesadas individualmente. Los resultados de los pesos de las cápsulas se muestran en la Tabla 3.

TABLA 3 Variaciones en el peso de las cápsulas a partir de 12.701 cápsulas	
Peso teórico	764,5 mg
Peso medio de las cápsulas aceptables (95-105%)	763,9 mg
Desviación estándar de las cápsulas aceptadas	6,9 mg
Desviación estándar relativa de las cápsulas aceptadas	0,9%
Porcentaje de cápsulas rechazadas (por debajo del 95% de la cantidad teórica)	0,307%
Porcentaje de cápsulas rechazadas (por encima del 105% de la cantidad teórica)	0,039%

Debe apreciarse directamente de la Tabla 3 que el procedimiento de rellenado de la presente invención es extremadamente preciso.

Estudio farmacocinético

La composición del Ejemplo 2 de la presente invención se comparó durante un estudio farmacocinético con la formulación co-micronizada disponible en el mercado francés (Lypanthyl 200 M®).

El estudio se llevó a cabo en una única dosis, aleatorizado, transversal, de cuatro maneras en 8 sujetos sanos. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir una de las cuatro secuencias de administración. En cada una de las cuatro sesiones, separada por períodos sin fármaco de 7 días, los sujetos recibieron bien 200 mg de fenofibrato bajo la forma de Lypanthyl 200 M® o 200 mg de fenofibrato en la forma del Ejemplo 2 con y sin un desayuno rico en grasas. Las muestras de sangre se tomaron antes y a diferentes horas hasta 72 horas después de la administración. Las concentraciones plasmáticas de ácido fenofíbrico se determinaron en las muestras usando el procedimiento de HPLC.

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos se muestran en la Tabla 4.

TABLA 4

Parámetros Farmacocinéticos después de la administración de Lypantyl 200 M® y la composición del Ejemplo 2 tomada con y sin un desayuno rico en grasas (Dosis 200 mg de Fenofibrato)				
	Sin Comida		Con Comida	
	Ejemplo 2	Lipanthyl 200M®	Ejemplo 2	Lipanthyl 200M®
ABC ₀₋₇₂	107,0	101,0	181,0	184,7
C _{max}	5,1	5,9	11,1	10,9
T _{max}	5,9	5,2	5,2	5,7

ES 2 200 048 T5

La presente composición puede ser de este modo usada ventajosamente para tratar la hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia en humanos. Generalmente, la cantidad diaria efectiva de fenofibrato para humanos se encuentra en un intervalo entre 100 mg hasta 600 mg por día, y preferiblemente desde aproximadamente 100 hasta 300 mg por día con la cantidad precisa determinada por el médico, considerando dichos parámetros como una condición de severidad y sobrepeso, por ejemplo.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Forma posológica oral sólida de una composición farmacéutica para tratar la hiperlipidemia o la hipercolesterolemia o ambas en un mamífero, que comprende una cantidad efectiva de fenofibrato disuelto en un excipiente que comprende uno o varios glicéridos poliglicolizados, en la cual los glicéridos poliglicolizados tienen un valor HLB de al menos 10.

2. Composición según la reivindicación 1, en la cual dicho fenofibrato está presente en una cantidad de 5% a 95% en peso basado en el peso total de la composición.

3. Composición según la reivindicación 1, en la que los glicéridos poliglicolizados tienen un valor HLB de 12 a 15.

4. Composición según la reivindicación 1, que comprende además polialquilen glicoles para ajustar el valor HLB o el punto de fusión, o ambos, hasta el valor deseado.

5. Composición según la reivindicación 1, en la cual se añade un estabilizador de la suspensión.

6. Composición según la reivindicación 5, en la que dicho estabilizador de la suspensión se selecciona en el grupo constituido por celulosa, povidona, poloxámeros, α , polímeros Ω -hidroxi-poli(oxietileno)poli(oxipropileno)-poli(oxietileno)bloc.

7. Composición según la reivindicación 1, en la que dicho fenofibrato y dicho excipiente están en una forma de dosis unitaria y están contenidos en una cápsula de gelatina dura.

8. Composición según la reivindicación 7, en la que dicha cápsula de gelatina dura contiene desde aproximadamente 67 mg a aproximadamente 200 mg de fenofibrato.

9. Procedimiento para preparar una forma posológica oral sólida de una composición farmacéutica, que comprende una cantidad efectiva de fenofibrato y una cantidad efectiva de un excipiente que comprende uno o varios glicéridos poliglicolizados, en el cual los glicéridos poliglicolizados tienen un valor HLB de al menos 10, cual procedimiento comprende el hecho de añadir dicho fenofibrato fundido y dicho excipiente a las cápsulas de gelatina dura, y dejar que dicho fenofibrato fundido y dicho excipiente se enfríen dentro de las mismas.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, con la condición de que el fenofibrato usado no sea co-micronizado.

11. Uso de fenofibrato y de un excipiente que comprende uno o varios glicéridos poliglicolizados para la preparación de una forma posológica oral sólida de una composición farmacéutica que comprende fenofibrato y un excipiente que comprende uno o varios glicéridos poliglicolizados, en el cual los glicéridos poliglicolizados tienen un valor HLB de al menos 10 para tratar la hiperlipidemia o la hipercolesterolemia, o ambas, en un mamífero que lo necesite, en el cual una cantidad efectiva de la composición farmacéutica debe ser administrada.

12. Uso según la reivindicación 11, en el cual la cantidad efectiva de fenofibrato en dicha composición es de aproximadamente 100 mg hasta 600 mg por día.

13. Uso según la reivindicación 12, en el cual la cantidad efectiva de fenofibrato en dicha composición es de aproximadamente 100 mg hasta 300 mg por día.