

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2002.08.07</b>	(73) Titular(es): <b>GALEPHAR M/F</b> <b>39, RUE DU PARC INDUSTRIEL 6900 MARCHE- EN-FAMENNE</b> <b>BE</b>
(30) Prioridade(s): <b>2001.08.07 WO</b> <b>PCT/BE01/001</b> <b>2001.09.07 WO</b> <b>PCT/BE01/001</b>	(72) Inventor(es): <b>FRANCIS VANDERBIST</b> <b>BE</b> <b>PHILIPPE BAUDIER</b> <b>BE</b> <b>ANTONIO SERENO</b> <b>BE</b> <b>ARTHUR DEBOECK</b> <b>US</b>
(43) Data de publicação do pedido: <b>2004.05.06</b>	(74) Mandatário: <b>MANUEL GOMES MONIZ PEREIRA</b> <b>RUA DOS BACALHOEIROS, Nº 4 1100-070 LISBOA</b> <b>PT</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2010.10.20</b> <b>078/2012</b>	

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UMA COMBINAÇÃO DE PPAR-ALFA, PRAVASTATINA E GLICÉRIDEO POLIGLICOLISADO**

(57) Resumo:  
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL CONTENDO, NA MESMA FORMA FARMACÊUTICA, QUANTIDADES EFICAZES DE UM DERIVADO INIBIDOR DE HMG-COA REDUTASE E DE ALPHA PPAR, ESPECIALMENTE O FENOFIBRATO. TAMBÉM É DESCRITO O USO DE ALGUNS INGREDIENTES INACTIVOS QUE PERMITEM MELHORAR A DISSOLUÇÃO E/OU BIODISPONIBILIDADE DOS FÁRMACOS A PARTIR DA REFERIDA COMPOSIÇÃO.

## RESUMO

### **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UMA COMBINAÇÃO DE PPAR-ALFA, PRAVASTATINA E GLICÉRIDEO POLIGLICOLISADO**

Composição farmacêutica oral contendo, na mesma forma farmacêutica, quantidades eficazes de um derivado inibidor de HMG-CoA redutase e de alpha PPAR, especialmente o fenofibrato. Também é descrito o uso de alguns ingredientes inactivos que permitem melhorar a dissolução e/ou biodisponibilidade dos fármacos a partir da referida composição.

## DESCRIÇÃO

### **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UMA COMBINAÇÃO DE PPAR-ALFA, PRAVASTATINA E GLICÉRIDEO POLIGLICOLISADO**

Composição farmacêutica oral contendo, na mesma forma farmacêutica, quantidades eficazes de pravastatina e de um PPAR $\alpha$ , especialmente o fenofibrato. Também é descrito o uso de alguns ingredientes inactivos que permitem melhorar a dissolução e/ou biodisponibilidade dos fármacos a partir da referida composição.

### **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

A hipercolesterolemia desempenha, em geral, um papel crucial no desenvolvimento de doenças ateroscleróticas e em particular na doença cardíaca coronária. O risco de progressão do processo aterosclerótico para doenças cardíacas coronárias aumenta progressivamente com o aumento dos níveis do colesterol sérico total ou das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), tanto a nível individual como ao nível da população.

Os inibidores da HMG-CoA redutase são inibidores reversíveis da enzima microssómica HMG-CoA redutase, que converte a HMG-CoA em mevalonato. Este é um passo limitante da velocidade no início da biossíntese do colesterol. A inibição da HMG-CoA redutase pelos inibidores da HMG-CoA redutase diminui a biossíntese intracelular do colesterol, facto que conduz ao aumento da transcrição da HMG CoA redutase microssómica e dos receptores de superfície para a LDL.

Subsequentemente, colesterol adicional é fornecido à célula por síntese de novo e por captação mediada pelo receptor do colesterol ligado às LDL (Colesterol-LDL) do sangue. Assim redefine-se a homeostase intracelular de colesterol em tecidos extra-hepáticos mas com pouco efeito sobre o equilíbrio do colesterol total (Clin. Pharmacokinet. 1997, Maio, 32 (5), 403-425).

Os principais inibidores da HMG-CoA redutase actualmente utilizados na terapêutica são: pravastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina e cerivastatina. Simvastatina, lovastatina e pravastatina são derivados de fungos (14,15). O inibidor da redutase denominado simvastatina é um 2,2-dimetil-butirato análogo da lovastatina clinicamente modificado.

Os fibratos são fármacos hipolipemiantes antigos com efeitos pleiotrópicos sobre o metabolismo lipídico. Os seus mecanismos de acção molecular são um mistério desde há muito tempo. Recentemente, tem sido demonstrado que o efeito farmacológico de fibratos depende da sua ligação ao "Receptor Activado da Proliferação Peroxissómica alfa" (PPAR alfa). A ligação de fibratos ao PPAR induz a activação da inibição de múltiplos genes envolvidos no metabolismo lipídico através da ligação do PPAR alfa activado ao "Elemento de Resposta da Proliferação Peroxissómica" (PPRE), localizado nos promotores de genes. Além disso, foi demonstrado recentemente que os fibratos são potentes moléculas anti-inflamatórias através de uma modulação indirecta da actividade B-nuclear factor-kappa.

O Fenofibrato ou o éster P-(4-clorobenzoil)-fenoxi isobutirato isopropílico é útil para o tratamento de doentes adultos com níveis de triglicéridos séricos e/ou níveis de

colesterol muito elevados. A dose diária usual é de 100 a 300 mg, a qual é administrada em duas ou três doses. O fenofibrato é absorvido como ácido fenofíbrico que é responsável pela actividade farmacológica. O ácido fenofíbrico, resultante da hidrólise de fenofibrato, é extensivamente ligado à albumina plasmática. O tempo de semi-vida plasmático é de cerca de 20 horas. O ácido fenofíbrico é excretado predominantemente na urina, principalmente como o conjugado glucuronido, mas também como uma forma reduzida de ácido fenofíbrico e seus glucuronídeos.

Tem sido demonstrado que a combinação de um inibidor da HMG-CoA redutase e fenofibrato (administrado em duas formas de dosagem separadas) foi melhor tolerado e tão eficiente quanto uma dose mais elevada do derivado de inibidor da HMG-CoA redutase. A principal desvantagem desta administração dupla é que complica a posologia para os doentes e, portanto, aumenta o risco de erros e omissões na toma da medicação. O cumprimento da medicação pelo doente diminui.

Por conseguinte, existe ainda uma necessidade para doentes, que sofrem de hipercolesterolemia e/ou lipídemia, dispõem de uma forma de dosagem farmacêutica contendo quantidades eficazes de pelo menos um derivado de inibidor da HMG-CoA redutase e de fenofibrato, permitindo a obtenção de uma boa biodisponibilidade de ambos os fármacos.

Algumas patentes que descrevem a associação de agentes hipolipemiantes são já conhecidas. Por exemplo, a patente dos EUA 6180660 descreve métodos para prevenir ou reduzir o risco de ocorrência de um primeiro evento cardiovascular utilizando um inibidor da HMG-CoA redutase sozinho ou em combinação com outro agente modificador lipídico. Os indivíduos a serem

tratados são aqueles que têm um nível médio de colesterol sérico total, nível sérico de colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade médio a ligeiramente elevado, e um nível sérico de colesterol ligado às lipoproteínas de alta densidade abaixo da média e, sem história de doença coronária clinicamente evidente.

A patente dos EUA 6.264.938 diz respeito a métodos para o tratamento de hipercolesterolemia e aterosclerose, e redução do colesterol sérico nos mamíferos. Os métodos desta invenção compreendem a administração a mamíferos de uma primeira quantidade de um composto sequestrante de ácido biliar, o qual é um polímero polidialilamina insubstituído e uma segunda quantidade de um composto inibidor de HMG CoA redutase. A primeira e segunda quantidades juntas compreendem uma quantidade terapêuticamente eficaz. A invenção diz também respeito a composições farmacêuticas úteis para o tratamento de hipercolesterolemia e aterosclerose, e para reduzir o colesterol.

As composições farmacêuticas de um derivado de ácido fíbrico associado com um HMG-CoA redutase são conhecidas e descritas, por exemplo, nos pedidos de patentes europeias EP 0455042 e EP 0475148, e nas publicações, R.L.B. Ellen, R. McPherson, American Journal of Cardiology, vol. 81, n ° 4A, 1998, páginas 60B-65B e M. Farnier, S. Dejager, American Journal of Cardiology, vol. 85, No. 1, 2000, páginas 53-57.

A WO 01/37831 descreve uma combinação farmacêutica compreendendo formas de dosagem separadas num blister comum de um inibidor da HMG-CoA redutase e de um derivado de ácido fíbrico úteis no tratamento de diferentes formas de dislipidemia dos diabéticos e não-diabéticos .

A publicação, Pan W.-J. et al, J. Clin. Pharmacol. 2000, 40, 316-323, descreve uma composição que compreende pravastatina e fenofibrato, e o estudo farmacocinético em que foi feita a comparação da biodisponibilidade da pravastatina quando numa forma de pravastatina isolada e quando em associação com fenofibrato.

O pedido de patente internacional WO 00/37078 descreve uma composição farmacêutica compreendendo uma combinação de fenofibrato e cerivastatina. Este pedido também mostra como adicionar à composição um derivado de glicerol como solubilizante ou um glicérideo como veículo líquido.

A patente dos EUA 5.545.628 descreve uma composição farmacêutica oral vantajosa contendo fenofibrato e glicérideos poliglicolisados enquanto a patente PCT/BE 01/00098 descreve uma composição farmacêutica oral semi-sólida vantajosa contendo um HMG-CoA redutase.

Não existe descrita uma composição farmacêutica oral semi-sólida contendo, na mesma forma farmacêutica, uma combinação de uma quantidade eficaz de pravastatina, juntamente com uma quantidade eficaz de um agonista do PPAR $\alpha$ , especialmente o fenofibrato .

### **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

A presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica oral contendo uma combinação de quantidades eficazes de pravastatina como um derivado de inibidor da HMG-CoA redutase e um agonista PPAR $\alpha$ , especialmente o fenofibrato, na mesma forma de dosagem, permitindo obter uma

elevada biodisponibilidade de todos os fármacos. A invenção também diz respeito a um processo de fabrico da composição farmacêutica.

### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

É objecto da presente invenção divulgar uma forma de dosagem farmacêutica contendo um agonista PPAR $\alpha$ , especialmente o fenofibrato, a pravastatina como um inibidor HMG-CoA redutase da família das estatinas, e pelo menos um glicérideo poliglicolisado tendo um equilíbrio EHL (equilíbrio hidrófilo-lipófilo) acima de 10. Outro dos objectos da presente invenção consiste em divulgar uma forma de dosagem farmacêutica contendo um agonista PPAR-alfa, especialmente o fenofibrato, pravastatina e pelo menos um glicérideo poliglicolisado tendo um equilíbrio EHL acima de 10 contidos numa cápsula ou num comprimido.

Outro objecto da presente invenção é divulgar uma forma de dosagem farmacêutica contendo um agonista PPAR $\alpha$ , especialmente o fenofibrato, e a pravastatina e pelo menos um glicérideo poliglicolisado tendo um equilíbrio EHL acima de 10, com a biodisponibilidade aumentada tanto para o agonista PPAR-alfa, especialmente o fenofibrato, como para a pravastatina.

É também objecto da presente invenção divulgar uma forma de dosagem farmacêutica contendo um agonista PPAR-alfa, especialmente o fenofibrato, e a pravastatina e pelo menos um glicérideo poliglicolisado tendo um equilíbrio EHL acima de 10, a partir da qual, pelo menos o agonista do PPAR-alfa,

especialmente o fenofibrato, tem uma biodisponibilidade aumentada.

É também objecto da presente invenção divulgar uma forma de dosagem farmacêutica contendo um agonista PPAR-alfa, especialmente o fenofibrato, e a pravastatina e pelo menos um glicérideo poliglicolisado tendo um equilíbrio EHL acima de 10, a partir da qual, a pravastatina tem uma biodisponibilidade aumentada.

A formulação contém pelo menos um glicérideo poliglicolisado (EHL > 10). A formulação contém vantajosamente um ou mais agentes estabilizantes, por exemplo, um ou mais agentes antioxidantes ou conservantes ou uma combinação de ambos os agentes conservantes e antioxidantes.

Segundo a invenção, uma composição farmacêutica útil para a administrar a mamíferos compreende, na mesma forma de dosagem, uma quantidade eficaz de pelo menos um agonista do Receptor Activado da Proliferação Peroxissómica (PPAR $\alpha$ ), uma quantidade eficaz de pravastatina, e pelo menos um glicérideo poliglicolisado com um equilíbrio EHL acima de 10.

De preferência, a composição compreende pelo menos um agonista do Receptor Activado da Proliferação Peroxissómica (PPAR $\alpha$ ) sob a forma de composição semi-sólida (contendo pelo menos um glicérideo poliglicolisado com um equilíbrio EHL acima de 10) e pravastatina sob a forma de um comprimido revestido, tanto a forma semi-sólida como o comprimido introduzidos numa única cápsula farmacêuticamente aceitável.

Preferencialmente, a composição ainda compreende, pelo menos, um agente desintegrante hidrofílico. Exemplos de agentes desintegrantes são o amido glicolato de sódio, croscarmelose

de sódio, crospovidona, amido, dióxido de sílica coloidal ou outro agente desintegrante farmacêuticamente aceitável e combinações dos mesmos, sendo que é preferível o amido glicolato de sódio.

Na composição da invenção, o agonista do PPAR $\alpha$  é vantajosamente um composto da família dos fibratos, de preferência um composto seleccionado do grupo constituído pelo fenofibrato, ciprofibrato, clofibrato, gemfibrozil, bezafibrato e combinações dos mesmos. Especialmente, o agonista do PPAR $\alpha$  é o fenofibrato.

A composição farmacêutica da invenção é, preferencialmente, uma forma apropriada para a administração oral das substâncias activas.

O glicérideo poliglicolisado tem um equilíbrio EHL acima de 10, preferencialmente acima de 11, mais preferencialmente acima de 12.

De acordo com uma forma de realização, o ponto de fusão da dita composição é abaixo de 90°C, preferencialmente abaixo de 80°C, mais preferencialmente abaixo de 70°C.

A composição farmacêutica da invenção contém vantajosamente um ou mais antioxidantes e/ou agente(s) conservante (s), tal como um derivado da vitamina E e/ou um derivado metoxifenol e/ou uma combinação destes. A composição farmacêutica da invenção contém vantajosamente um agente humidificante.

A composição da invenção contém ainda vantajosamente um polietilenoglicol ou uma mistura de polietilenoglicóis com massa moleculares diferentes; e / ou um estabilizante de

suspensão, tal como um derivado de celulose, a hidropropilcelulose.

A composição da invenção é adaptada para a administração de uma quantidade específica de substância activa por dose. Vantajosamente, a quantidade de PPAR $\alpha$ , o fenofibrato preferencialmente, situa-se entre 30 e 400 mg por dose, enquanto a quantidade de estatina é entre 5 e 100mg por dose, sendo a quantidade de estatina por dose preferencialmente inferior à quantidade de PPAR $\alpha$  por dose, mais preferencialmente entre 0,01 e 0,5 vezes a quantidade de PPAR $\alpha$  por dose.

A composição da invenção é, por exemplo, introduzida em cápsulas de gelatina dura, cápsulas hipromelose, ou em outras cápsulas farmacêuticamente aceitáveis.

De acordo com um detalhe primordial da composição, esta tem a condição de que o PPAR $\alpha$ , preferencialmente o fenofibrato, não é co-micronizado, e/ou, de preferência, a condição de que a estatina não é co-micronizada. De acordo com formas de realização preferenciais, o rácio do peso do agonista PPAR + estatina/agente desintegrante hidrofílico está compreendido entre 100 e 0,1, vantajosamente entre 50 e 2, preferencialmente entre 40 e 4, mais preferencialmente entre 6 e 25, tal como 8, 10, 12, 14, etc

De acordo com um detalhe adicional de uma forma de realização preferencial, a proporção em peso PPAR + estatina/glicérideo (s) poliglicolisado(s) está compreendida entre 10 e 0,1, vantajosamente entre 5 e 0,2, de preferencialmente inferior a 1, mais preferencialmente entre 0,8 e 0,3, tal como cerca de 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4.

A composição farmacêutica da invenção compreende pravastatina. A composição pode ainda conter, pelo menos, um outro inibidor da HMG-CoA redutase derivado da família das estatinas, seleccionado do grupo constituído por simvastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina, e cerivastatina. Simvastatina, lovastatina e suas misturas.

A composição farmacêutica da invenção vantajosamente contém ainda um derivado de polietilenoglicol (PEG). A quantidade de PEG é vantajosamente compreendida entre 0,2 e 5 vezes a quantidade de corante presente na composição, de preferencialmente entre 0,5 e 2 vezes a quantidade de estatina presente na composição.

De acordo com uma forma de realização específica, a composição contém um ou mais agentes antioxidantes e/ou conservantes, um derivado de polietileno, e um agente humidificante hidrofílico.

A composição semi-sólida pode ser uma suspensão, uma emulsão ou uma microemulsão. A pravastatina e o derivado de ácido fíbrico podem ser parcialmente ou totalmente dissolvidos na matriz semi-sólida formada pelos excipientes.

As vantagens das formulações semi-sólidas são múltiplas para a pravastatina: protecção da substância activa em relação ao ar e à humidade, possibilidade de aumentar a taxa de dissolução da molécula e, portanto, da biodisponibilidade, diminuição do risco de contaminação para o operador, diminuição do risco de contaminação cruzada, ausência de segregação devida ao efeito da mistura vibracional durante o processo de fabrico, facilidade do processo de produção. A escolha do tipo de formulação naturalmente influenciou a

estabilidade da forma farmacêutica e a biodisponibilidade do fármaco que contem. Geralmente, uma biodisponibilidade máxima é alcançada através da preparação e manutenção da substância activa no estado amorfo/solubilizada numa dispersão sólida ou numa formulação baseada em lípido. Para estes sistemas, a barreira que evitamos é que o composto seja lavado da solução em grande parte para uma forma cristalina insolúvel, durante a etapa de dissolução/libertação in vivo. Estes sistemas podem consistir em suspensão, emulsão, microemulsão, sistemas de distribuição de substâncias activas auto-emulsionantes (SEDDS) ou sistemas de distribuição de substâncias activas de microemulsões auto-emulsionantes (SMEDDS).

As microemulsões têm vantagem sobre as suspensões, tais como emulsões e dispersões, uma vez que termodinamicamente elas são mais estáveis, podem ser fabricadas com pouca energia e têm geralmente um prazo de validade mais longo.

A formação de microemulsões óleo-em-água (O/A) e água-em-óleo (A/O) normalmente envolvem uma combinação de 3-5 compostos básicos, isto é, óleo, surfactante, cosurfactante, água e electrólitos. O desafio é seleccionar para uma aplicação particular óleo(s) e tensioactivo (s) que são aceitáveis do ponto de vista toxicológico e que permitem obter uma elevada biodisponibilidade da substância activa.

A avaliação da qualidade das formulações semi-sólidas lipídicas é bastante difícil uma vez que o teste de dissolução in vitro é de pouca ajuda. Com efeito, a correlação in vitro/in vivo entre a dissolução e a biodisponibilidade é muito pobre para este tipo de formulação. Outros instrumentos de análise estão disponíveis

para o formulador tentar prever a biodisponibilidade in vivo da isotretinoína a partir de várias formulações, como o modelo de células CACO-2, a avaliação da percentagem de fármaco dissolvido na formulação, calorimetria diferencial de varrimento, a microscopia,...

No entanto, nenhum deles apresenta uma garantia de uma correlação in vitro/in vivo e em última análise, apenas estudos farmacocinéticos em seres humanos são de confiança para avaliar a biodisponibilidade do fármaco.

Vantajosamente, o ponto de fusão da composição final estará abaixo de 80°C, preferencialmente abaixo de 60°C.

Vantajosamente, um agente emulsionante pode ser adicionado (ex. monoglicéridos destilados, Myverol®, Gillco, EUA) à formulação a fim de aumentar a solubilização do inibidor de HMG-CoA redutase.

Vantajosamente, a composição farmacêutica oral pode conter um agente solubilizante. Este agente solubilizante tem a vantagem de ser solúvel em água e HCl. Um exemplo deste tipo de agente solubilizante é o éter de dietileno glicol monoetílico (Transcutol, Gattefossé).

Vantajoso para a estabilidade e biodisponibilidade da composição é, também, a adição de um agente antioxidante tal como um derivado de Tocoferol como Tocoferol (vitamina E), acetato de Tocoferol, Vitamina E TPGS ou um derivado de metilfenol como butil-hidroxianisol (BHA) ou butil-hidroxitolueno (BHT).

A adição de um polímero capaz de controlar a recristalização

da substância activa pode também ser útil quando a substância activa não está completamente dissolvida na matriz semi-sólida.

O papel do polímero é (i) estabilizar a formulação semi-sólida, aumentando a viscosidade da composição e (ii) evitar o crescimento de partículas de substância activa que não são solubilizadas (ou formadas durante o arrefecimento da composição) formando uma matriz na composição semi-sólida.

Exemplos de tais agentes são derivados da celulose, tais como hidroxipropilcelulose, hipromelose e metil-celulose.

Um agente humidificante pode também ser adicionado vantajosamente à referida composição, quando é necessário uma libertação muito rápida. Exemplos de tais agentes são a croscarmelose sódica, a carboximetilcelulose sódica ou povidona reticulada. O efeito do agente humidificante depende fortemente da natureza da substância activa e da natureza da matriz semi-sólida.

Processo de fabrico da referida composição farmacêutica.

Uma das vantagens da invenção refere-se à facilidade do processo de fabrico do medicamento e à rapidez e facilidade da composição farmacêutica.

Resumidamente, os ingredientes inactivos são fundidos em conjunto. Num tanque adequado a substância activa é adicionada à massa fundida e assim que a massa da solução esteja homogénea, o fundido é vertido para cápsulas farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo, cápsulas de gelatina dura ou cápsulas de hipromelose. As cápsulas são

então arrefecidas e, subseqüentemente, acondicionadas adequadamente.

### **Exemplos de formulações**

#### Exemplo 1

<b>Ingrediente</b>	<b>mg/cápsula</b>
<b><i>Formulação semi-sólida</i></b>	
Fenofibrato	160
Hidropropilcellulose	95
Gelucire 44/14 ®	350
PEG 6000	60
<b><i>Comprimido não revestido</i></b>	
Pravastatin	12,5
Manitol	70
Lactose	15
Celulose microcristalina	11,5
Amido glicolato de sódio	9
Butilhidroxianisol	0,01
Estearato de Magnésio	2
<b><i>Revestimento do comprimido</i></b>	
Etanol absoluto	36,46
Povidona	7,29
Talco	3,64
Triacetina	0,607
por cápsula	

O exemplo 1 descreve uma composição correspondente à presente invenção em que o fenofibrato é formulado como uma formulação semi-sólida e a pravastatina como uma formulação de

comprimido revestido, as formulações fenofibrato e pravastatina são introduzidas como uma única composição numa só cápsula de gelatina.

Exemplo 2

Ingrediente	mg /cápsula		
	F7	F8	F9
Pravastatina	30	40	25
Fenofibrato	160	200	160
Gelucire 44/14 ®	350	300	300
PEG 6000	20	20	30
Vit E TPGS	30	20	30
Amido glicolato de sódio	20	10	20
Lactose		10	
Butilhidroxianisol	0,08	0,08	0,08
Hidroxipropilcelulose			100

Na presente especificação, o termo "biodisponibilidade melhorada" refere-se à biodisponibilidade humana do fármaco (s) em seres humanos. A biodisponibilidade de um fármaco é definida como a taxa e a extensão sob a qual a substância activa ou fracção activa é absorvida a partir de uma forma farmacêutica e se torna activa no local de acção. A biodisponibilidade é essencialmente quantificada pela área sob a curva de concentração plasmática (AUC) e a concentração plasmática máxima (Cmax). Consequentemente, uma forma melhorada da invenção apresenta uma maior biodisponibilidade (AUC e/ou Cmax), preferencialmente uma biodisponibilidade significativamente mais elevada do que a forma de referência,

nomeadamente, a forma de fenofibrato actualmente comercializada e/ou a forma de pravastatina actualmente comercializada, sendo o medicamento tomado por via oral, na mesma dose. A forma preferencial da invenção apresenta uma maior biodisponibilidade (AUC e/ou Cmax), preferencialmente uma biodisponibilidade significativamente mais elevada do que as formas de referência nomeadamente, as formas actualmente comercializadas de fenofibrato e as formas actualmente comercializadas de pravastatina, quando os produtos são tomados por via oral, na mesma dose. A biodisponibilidade melhorada é, por exemplo, conseguida em pelo menos 10%, vantajosamente em pelo menos 15%, preferencialmente em pelo menos 20% em relação à biodisponibilidade do medicamento de referência.

As composições das várias formulações F7 a F9 do exemplo 2 foram repetidas, exceptuando-se a substituição do fenofibrato por ciprofibrato, clofibrato, gemfibrozil, bezafibrato, uma combinação de bezafibrato (50%) e fenofibrato (50%).

17-02-2012

## REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição farmacêutica útil para a administração a mamíferos, em que a referida composição compreende uma quantidade eficaz de pelo menos um agonista do Receptor Activado da Proliferação Peroxissômica (PPAR $\alpha$ ), e de pravastatina e pelo menos um glicérideo poliglicolisado com um equilíbrio EHL acima de 10.

2. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o agonista do PPAR $\alpha$  está contido num veículo semi-sólido contendo pelo menos um glicérideo poliglicolisado com um equilíbrio EHL acima de 10 e a pravastatina formulada como um comprimido, ambas as formulações moleculares são introduzidas numa única cápsula farmacêuticamente aceitável.

3. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o agonista do PPAR $\alpha$  está contido num veículo semi-sólido contendo pelo menos um glicérideo poliglicolisado com um equilíbrio EHL acima de 10 e a pravastatina formulada como um comprimido revestido, ambas as formulações moleculares são introduzidas numa única cápsula farmacêuticamente aceitável.

4. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, que compreende pelo menos um agente desintegrante hidrofílico.

5. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o PPAR $\alpha$  é um composto da família dos fibratos, de preferência um composto seleccionado do grupo constituído por fenobibrato, ciprofibrato, clofibrato, gemfibrozil, bezafibrato e combinações dos mesmos.

6. A composição de acordo com a reivindicação 1, em que o agonista do PPAR $\alpha$  é o fenofibrato.

7. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que a referida composição farmacêutica é para ser administrada por via oral.

8. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, em que glicérideo poliglicolisado tem um equilíbrio EHL acima de 11, mais preferencialmente acima de 12.

9. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o ponto de fusão da referida composição é abaixo de 90°C, preferencialmente abaixo de 80°C, mais preferencialmente abaixo de 70°C.

10. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, que contém um ou mais antioxidantes e/ou agentes conservantes.

11. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 10, em que o antioxidante e/ou agente conservante é um derivado da vitamina E.

12. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 10, em que o antioxidante e/ou agente conservante é um derivado de metoxifenol.

13. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 10, onde uma combinação de um derivado da vitamina E e um derivado de metoxifenol é utilizada como antioxidante e/ou do agente conservante.

14. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que a composição contém um agente humidificante.
15. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4, em que o agente desintegrante é amido glicolato de sódio.
16. A composição de acordo com a reivindicação 4, em que o agente desintegrante é a croscarmelose de sódio, crospovidona, amido, dióxido de sílica coloidal ou outro agente desintegrante farmacêuticamente aceitável.
17. A composição de acordo com a reivindicação 1 contendo ainda um polietilenoglicol ou uma mistura de polietilenoglicóis com massas moleculares diferentes.
18. A composição de acordo a reivindicação 1, em que um estabilizante da suspensão é adicionado na composição.
19. A composição de acordo com a reivindicação 18, em que o estabilizante da suspensão é um derivado de celulose.
20. A composição de acordo com a reivindicação 18, em que o estabilizante da suspensão é a hidropropil celulose.
21. A composição de acordo com a reivindicação 1, em que a quantidade de PPAR $\alpha$ , de preferência o fenofibrato situa-se entre 30 e 400 mg por dose, enquanto que a quantidade de pravastatina situa-se entre 5 e 100mg por dose, a quantidade de pravastatina por dose deverá ser preferencialmente inferior à quantidade de PPAR $\alpha$ , mais preferencialmente compreendida entre 0,01 e 0,5 vezes a quantidade de PPAR $\alpha$  por dose.

22. A composição de acordo com a reivindicação 1, em que a composição é introduzida em cápsulas de gelatina dura, cápsulas de hipromelose, ou noutras cápsulas farmacêuticamente aceitáveis.

23. A composição de acordo com a reivindicação 1, em que o PPAR $\alpha$ , de preferência o fenofibrato e/ou a pravastatina não são co-micronizadas.

24. A composição de acordo com a reivindicação 1, na qual a proporção em peso (PPAR $\alpha$  + pravastatina)/agente desintegrante hidrófilo está compreendida entre 100 e 0,1, vantajosamente entre 50 e 2, preferencialmente entre 40 e 4, mais preferencialmente entre 6 e 25.

25. A composição de acordo com a reivindicação 2, em que a proporção em peso (PPAR $\alpha$ +pravastatina)/glicérideo poliglicolizado está compreendida entre 10 e 0,1, vantajosamente entre 5 e 0,2, de preferencialmente inferior a 1, mais preferencialmente entre 0,8 e 0,3.

26. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que a composição contém ainda um derivado de polietilenoglicol.

27. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que a composição contém um ou mais antioxidantes e/ou agente(s) conservante (s), um derivado de polietileno, e um agente humidificante hidrofílico.

17-02-2012



European Patent Office  
80298 MUNICH  
GERMANY  
Tel. +49 (0)89 2399 - 0  
Fax +49 (0)89 2399 - 4465



Vandenberg, Marie-Paule L.G.  
Office Kirkpatrick  
32, avenue Wolfers  
1310 La Hulpe  
BELGIQUE

**For any questions about  
this communication:**  
Tel.: +31 (0)70 340 45 00

Date 23.09.10
------------------

Reference RP/GALEPH/04-4	Application No./Patent No. 02766983.7 - 2406 / 1414496
Applicant/Proprietor Galephar M/F	

#### Decision to grant a European patent pursuant to Article 97(1) EPC

Following examination of European patent application No. 02766983.7 a European patent with the title and the supporting documents indicated in the communication pursuant to Rule 71(3) EPC dated 12.07.10 is hereby granted in respect of the designated Contracting States.

Patent No. : 1414496  
Date of filing : 07.08.02  
Priority claimed : 07.08.01/BEW 0100133  
07.09.01/BEW 0100147

Designated Contracting States  
and Proprietor(s) : AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT  
SE SK TR  
Galephar M/F  
39, rue du Parc Industriel  
6900 Marche-en-Famenne/BE

This decision will take effect on the date on which the European Patent Bulletin mentions the grant (Art. 97(3) EPC).

The mention of the grant will be published in European Patent Bulletin 10/42 of 20.10.10.

Examining Division

Perez F

Helliot B

Wagner R

