



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 724877 E**

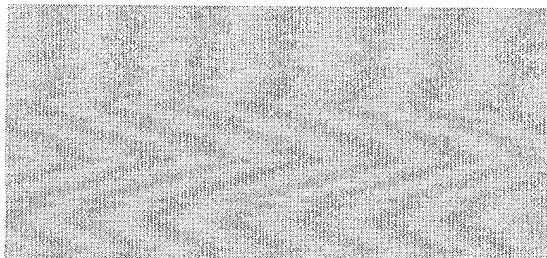
(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K031/215 A A61K031/355 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1996.01.19</p> <p>(30) <i>Prioridade:</i> 1995.02.02 FR 9501216</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1996.08.07</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2000.06.28</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> LABORATOIRES FOURNIER S.A. 9 RUE PETITOT F-21100 DIJON FR</p> <p>(72) <i>Inventor(es):</i> FRANÇOIS BELLAMY ALAN DUNLAP EDGAR FR FR</p> <p>(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT</p>
---	--

(54) *Epígrafe:* ASSOCIAÇÃO DE FENOFIBRATO E VITAMINA E, UTILIZAÇÃO EM TERAPÊUTICA

(57) *Resumo:*



724877

- 1 -

DESCRIÇÃO

"ASSOCIAÇÃO DE FENOFIBRATO E VITAMINA E, UTILIZAÇÃO EM TERAPÊUTICA"

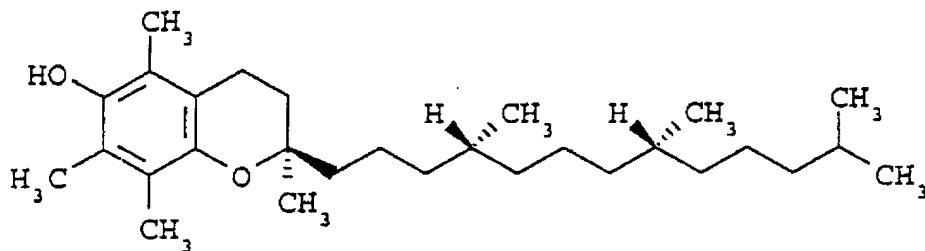
Âmbito da invenção

A presente invenção diz respeito a uma nova associação de fenofibrato e de vitamina E, sendo esta nova associação útil como medicação anti-ateroma e apresentando uma sinergia no que respeita à protecção das lipoproteínas de fraca densidade (LDL) do plasma em presença de oxidação.

Diz igualmente respeito à utilização desta nova associação sinérgica em terapêutica.

Técnica anterior

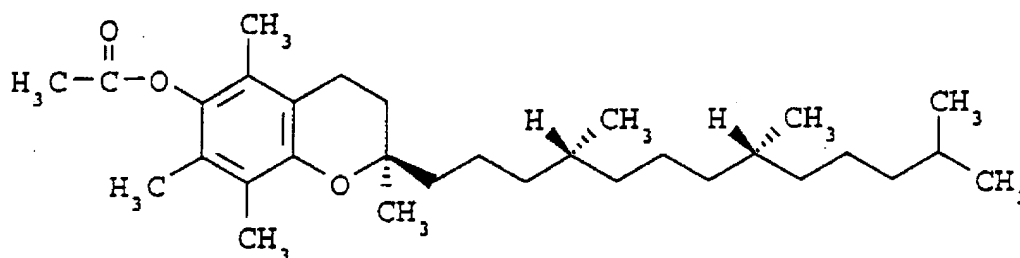
Sabe-se que a vitamina E, que responde à nomenclatura de α -tocoferol ou de 3,4-di-hidro-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2H-1-benzopirran-6-ol e tem por fórmula desenvolvida:



é uma vitamina que tem propriedades anti-oxidantes e que é principalmente

utilizada quer tal e qual sob a forma dl (isto é, sob a forma designada por natural), ou sob a forma d (isto é, o diastereoisómero mais activo), quer esterificada, nomeadamente pelo ácido acético.

O acetato de vitamina E, que é igualmente denominado acetato de α -tocoferol ou acetato de α -tocoferilo e tem por fórmula desenvolvida:



é principalmente utilizado sob a forma dl (isto é, o produto “standard”) ou sob a forma d.

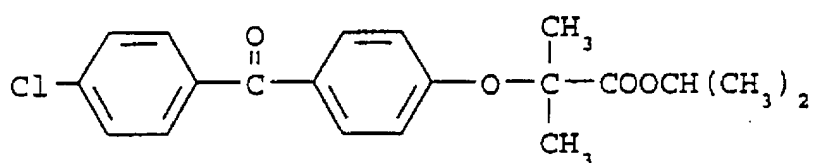
De acordo com o “*Merck Index.*”, 11ª edição, páginas 1579-1580, anotações No 9931 “Vitamina E” e No. 9932 “Vitamina E Acetato”, a unidade internacional (IU) de vitamina E é definida relativamente ao acetato de dl- α -tocoferol. Assim, temos as relações:

(1) 1 mg de acetato de dl- α -tocoferol = 1 IU

(2) 1 mg de acetato de d- α -tocoferol = 1,36 IU

Sabe-se, por outro lado, que a vitamina E e o seu acetato protegem, na sua qualidade de agentes anti-oxidantes lipossolúveis, as lipoproteínas plasmáticas e, em particular, as lipoproteínas de fraca densidade (LDL) em presença de oxidação pelos radicais livres.

Sabe-se que o fenofibrato, que responde à nomenclatura sistemática de 2-[4-(4-clorobenzoíl)fenoxi]-2-metilpropionato de isopropilo ou (de acordo com os "Chemical Abstracts") de ácido 2-[4-(4-clorobenzoíl)fenoxi]-2-metilpropiónico 1-metiletil-éster e tem por fórmula desenvolvida:



é um agente hipolipidomiante de referência possuindo, por outro lado, a propriedade de baixar a colesterolemia e a trigliceridemia.

Conhece-se, pelo pedido de patente europeia EP-A-0 330 532, uma solução técnica que permite melhorar a biodisponibilidade do fenofibrato, segundo o qual uma dose unitária de 200 mg de fenofibrato previamente comicronizado com um agente tensio-activo sólido é terapeuticamente equivalente a uma dose de 300 mg de fenofibrato micronizado na ausência de agente tensio-activo sólido.

Sabe-se, finalmente, que a capacidade do fenofibrato para proteger as lipoproteínas em presença de oxidação foi estudado no artigo intitulado "Antioxidant Therapy and Uptake of Human oxidized LDL by Macrophages" de J.D. FRUCHART et al., "Annals of the New York Academy of Sciences", 1989: 570 : 447-448. Segundo este artigo, os LDL de pacientes hipercolesterolémicos tendo recebido durante dois meses 300 mg/d de fenofibrato, 1000 mg/d de vitamina E (i.e. dl- α -tocoferol) ou o tratamento combinado de 300 mg/d de fenofibrato e de 1000 mg/d de vitamina E foram isolados e depois oxidados por

incubação (24h) com cobre antes de serem transferidos e incubados (5h) numa cultura de macrófagos do peritoneu de ratinhos para estudo da absorção (em inglês: “uptake”) dos LDL.

Os resultados fornecidos no referido artigo indicam que (i) a absorção dos LDL do lote de pacientes tendo recebido o fenofibrato é idêntica à do lote de controlo, o que significa que o referido fenofibrato não tem qualquer efeito sobre a oxidação dos LDL, e (ii) a taxa de captação dos LDL diminui 19,9% para o grupo tendo recebido a vitamina E e 22,4% para o lote que recebeu a associação fenofibrato/vitamina E.

Acontece que, segundo a experiência da Requerente, o período de incubação de 24 h para oxidar as LDL pelo cobre (segundo J.C. FRUCHART et al.) é demasiado longo e que, por consequência, os resultados obtidos são pouco exactos e não oferecem garantia.

Finalidade da invenção

Verifica-se uma necessidade, no que respeita a uma nova medicação para o tratamento e/ou prevenção das doenças ateromatosas.

Para satisfazer esta necessidade, propomo-nos fornecer uma associação de fenofibrato e de vitamina E que seja verdadeiramente eficaz na protecção das lipoproteínas plasmáticas, nomeadamente, sobretudo as LDL e, eventualmente, das lipoproteínas de muito fraca densidade (VLDL), em presença de oxidação.

A solução técnica que preconizamos para este efeito recorre a uma associação de fenofibrato e vitamina E, na qual

- 5 -

- o fenofibrato foi previamente co-micronizado com um agente tensio-activo sólido e

- a relação Ra entre a quantidade de fenofibrato (expressa em mg) e a quantidade de vitamina E (expressa em IU) é, contrariamente aos ensinamentos do artigo de J.C. FRUCHART et al. atrás referido, superior a 0,3 mg/IU.

Objecto da invenção

A nova solução técnica reside em duas descobertas. A primeira é a de que se o fenofibrato não co-micronizado não tem praticamente qualquer efeito protector sobre as lipo-proteínas plasmáticas LDL em presença de oxidação, segundo J.C. FRUCHART et al., em contrapartida o fenofibrato co-micronizado com um agente tensio-activo sólido protege as referidas lipo-proteínas em presença de oxidação.

A segunda descoberta é a de que a associação fenofibrato/substância vitamínica E apresenta uma sinergia, no que respeita à protecção de lipoproteínas como as LDL, em presença de oxidação, quando são preenchidas as duas condições que se seguem:

(i) o fenofibrato que intervém na referida associação, foi previamente co-micronizado com um agente tensio-activo sólido; e,

(ii) a relação RA atrás referida está compreendida entre 0,33 e 2 mg/IU.



De acordo com um primeiro aspecto da invenção, preconiza-se uma nova associação de fenofibrato e de uma substância vitamínica E, que é caracterizada pelo facto de compreender:

(a) um co-micronizado de fenofibrato com um agente tensio-activo sólido e

(b) uma substância vitamínica E escolhida entre o conjunto constituído pelos tocoferóis, os seus ésteres com ácidos orgânicos e misturas dos mesmos, com as duas condições que se seguem:

(1) o referido micronizado contém 33 a 200 mg de fenofibrato e a quantidade da referida substância vitamínica E representa 100 a 600 IU, e

(2) a relação (Ra) da quantidade de fenofibrato expressa em mg na quantidade da referida substância vitamínica E expressa em IU está compreendida entre 0,33 e 2 mg/IU.

De acordo com um segundo aspecto da invenção, preconiza-se uma nova utilização da referida associação fenofibrato co-micronizado/substância vitamínica E para a preparação de um medicamento destinado a uma utilização em terapêutica relativamente às doenças ateromatosas e sua prevenção.

Descrição pormenorizada da invenção

Por comodidade, na presente descrição, pela expressão “fenofibrato co-micronizado” entende-se o fenofibrato previamente co-micronizado com um agente tensio-activo sólido e, por “fenofibrato não co-micronizado” o fenofibrato que foi micronizado na ausência de agente tensio-activo sólido.

Por outro lado, no plano terapêutico, a expressão “associação fenofibrato co-micronizado/substância vitamínica E” engloba, de acordo com a invenção, quer uma medicação compreendendo a administração separada (em geral simultânea) de fenofibrato co-micronizado e substância vitamínica E, quer uma medicação compreendendo a administração de uma composição contendo simultaneamente dois ingredientes activos.

Por “substância vitamínica E” entende-se aqui:

- (i) uma substância pertencente ao conjunto dos α -, β -, γ -, δ -, ζ 1-, ζ 2- e η -tocoferóis, por um lado, e suas eventuais formas dl, d e l, por outro;
- (ii) os ésteres correspondentes obtidos com ácidos orgânicos; e,
- (iii) misturas dos mesmos.

Vantajosamente, a referida substância vitamínica E será escolhida entre as dl- α -tocoferol, d- α -tocoferol, acetato de dl- α -tocoferol e acetato de d- α -tocoferol, sendo a substância vitamínica E preferida, de acordo com a invenção, o acetato de dl- α -tocoferol.

Quando se utiliza o acetato de dl- α -tocoferol ou quando se exprime a quantidade de qualquer outra substância vitamínica E em peso equivalente de acetato de dl- α -tocoferol, a relação Ra (em mg/IU) atrás referida, torna-se uma relação ponderal Rw considerando a relação (1) atrás referida. Quando se tem em conta esta relação ponderal Rw, é necessário que, de acordo com a invenção, na associação fenofibrato co-micronizado/substância vitamínica E, a relação

- 8 -

$$R_w = \frac{\text{quantidade de fenofibrato (mg)}}{\text{quantidade de substância vitamínica E expressa em equivalente de acetato de dl-}\alpha\text{-tocoferol (mg)}}$$

ou seja, está compreendida entre 0,33 e 2.

O co-micronizado fenofibrato/agente tensio-activo sólido contém em geral 0,75 a 10,5 partes em peso de agente tensio-activo sólido para 100 partes em peso de fenofibrato e tem uma granulometria inferior a 15 μm , de preferência inferior ou igual a 10 μm e, melhor, inferior ou igual a 5 μm .

O agente tensio-activo sólido que é aqui preferido é o laurilsulfato de sódio (LSNa), como indicado no documento EP-A-0 330 532 atrás referido. De maneira prática, utilizar-se-á aqui, para a realização do co-micronizado 1 a 7 partes em peso de LSNa para 100 partes em peso de fenofibrato.

A associação de acordo com a invenção pode ser administrada sob uma forma qualquer. Prefere-se, em particular, quando o modo de administração é a forma oral, recorrer a cápsulas ou a comprimidos.

Em geral, para a administração da associação fenofibrato co-micronizado/substância vitamínica E e em particular para a da associação fenofibrato co-micronizado/acetato de dl- α -tocoferol, preferida de acordo com a invenção, estão previstas duas soluções nas quais R_a está sempre compreendida entre 0,33 e 2 mg/IU;

(α) a administração quotidiana separada, sob forma de cápsulas, (a) de 33 a 200 mg de fenofibrato co-micronizado com o laurilsulfato de sódio em associação com um excipiente fisiologicamente aceitável, e (b) de 100 a 600



IU de substância vitamínica E (de preferência 100 a 600 mg de acetato de dl- α -tocoferol) em associação com um excipiente fisiologicamente aceitável; e,

(β) a administração quotidiana de uma forma única compreendendo, por um lado, o fenofibrato co-micronizado com LSNa e, por outro, a substância vitamínica E de acordo com as doses do ponto (α) atrás referido, na qual os veículos dos dois ingredientes activos estão juntos ou justapostos (este caso verifica-se, nomeadamente, quando a forma única compreende quer um comprimido de fenofibrato co-micronizado e um comprimido de substância vitamínica E juntos por um lado ou por uma face, quer uma cápsula contendo simultaneamente o referido fenofibrato co-micronizado e a referida substância vitamínica E).

Posologia

A posologia quotidiana que se recomenda de acordo com a invenção consiste em administrar por via oral uma associação de:

a) um co-micronizado de 33 a 200 mg de fenofibrato com 0,33 a 14 mg de LSNa, e

b) 100 a 600 mg (i.e. 100 a 600 IU) de acetato de dl- α -tocoferol,

estando, nesta associação, a relação ponderal R_w compreendida entre 0,33 e 2 (i.e. $R_a = 0,33-2$ mg/IU).

De preferência, administrar-se-á uma composição contendo estes dois ingredientes em presença de um excipiente, de acordo com a solução do ponto (β) atrás referido.



A associação, de acordo com a invenção, é útil no tratamento e na prevenção de patologias implicando uma oxidação das lipoproteínas, nomeadamente as doenças ateromatosas, a diabetes, a hipertensão arterial essencial, por um lado, e na prevenção da restenose, por outro, no sentido de que diminui, ao nível plasmático, o teor em lípidos graças ao fenofibrato e de que protege as lipoproteínas de fraca densidade, as LDL, em presença de oxidação, graças à sinergia fenofibrato co-micronizado/substância vitamínica E.

Outras vantagens e características da invenção serão melhor compreendidas quando, seguidamente, for lida a descrição de exemplos de realização, de resultados farmacológicos e de ensaios comparativos. Bem entendido, o conjunto destes elementos não é de modo algum limitativo mas é indicado a título de ilustração.

Exemplo 1

Prepara-se uma associação compreendendo, para uma administração quotidiana a um homem adulto:

- uma cápsula de um co-micronizado (granulometria inferior ou igual a 5 μm) constituído por 200 mg de fenofibrato e 4 mg de LSNa em associação com um excipiente fisiologicamente aceitável, e
- uma cápsula contendo 200 mg de acetato de dl- α -tocoferol em associação com um excipiente fisiologicamente aceitável.

Rw = 1



Exemplo 2

Prepara-se uma associação compreendendo, para uma administração quotidiana a um homem adulto:

- uma cápsula de um co-micronizado (granulometria inferior ou igual a 5 μm) constituído por 200 mg de fenofibrato e 6 mg de LSNa em associação com um excipiente fisiologicamente aceitável, e
- uma cápsula contendo 400 mg de acetato de dl- α -tocoferol em associação com um excipiente fisiologicamente aceitável.

$$R_w = 0,5$$

Exemplo 3

Prepara-se uma associação compreendendo, para uma administração quotidiana a um homem adulto:

- uma cápsula de um co-micronizado (granulometria inferior ou igual a 5 μm) constituído por 200 mg de fenofibrato e 6 mg de LSNa em associação com um excipiente fisiologicamente aceitável, e
- uma cápsula contendo 300 mg de acetato de dl- α -tocoferol em associação com um excipiente fisiologicamente aceitável.

$$R_w = 0,67$$



Exemplo 4

Prepara-se uma associação compreendendo, para uma administração quotidiana a um homem adulto, uma forma única constituída por dois comprimidos juntos, um contendo o co-micronizado (granulometria inferior ou igual a 5 μm) de 200 mg de fenofibrato e 8 mg de LSNa, em associação com um excipiente fisiologicamente aceitável, e o outro contendo 290 mg de acetato de dl- α -tocoferol em associação com um excipiente fisiologicamente aceitável.

$$R_w = 0,69$$

Exemplo 5

Preparam-se cápsulas contendo, cada, uma mistura de um co-micronizado (granulometria inferior ou igual a 5 μm) constituído por 100 mg de fenofibrato e 3 mg de LSNa, por um lado, e 150 mg de acetato de dl- α -tocoferol, por outro, em associação com um excipiente fisiologicamente aceitável, correspondendo a dose quotidiana administrada a um homem adulto a duas cápsulas.

$$R_w = 0,67$$

Exemplo 6

Prepara-se uma associação compreendendo, para uma administração quotidiana a um homem adulto:

- 13 -

- uma cápsula de um co-micronizado (granulometria inferior ou igual a 5 μm) constituído por 200 mg de fenofibrato e 6 mg de LSNa em associação com um excipiente fisiologicamente aceitável, e
- uma cápsula contendo 100 mg de acetato de dl- α -tocoferol em associação com um excipiente fisiologicamente aceitável.

Rw = 2

Exemplo 7

Prepara-se uma associação compreendendo, para uma administração quotidiana a um homem adulto:

- uma cápsula de um co-micronizado (granulometria inferior ou igual a 5 μm) constituído por 200 mg de fenofibrato e 6 mg de LSNa em associação com um excipiente fisiologicamente aceitável, e
- duas cápsulas contendo, cada, 300 mg de acetato de dl- α -tocoferol em associação com um excipiente fisiologicamente aceitável.

Rw = 0,33

Ensaio farmacológicos comparativos

Foram realizados ensaios no rato macho WISTAR adulto pesando cerca de 230 g, à razão de 5 ou 6 animais por lote e por produto ou associação a



testar. Cada animal recebeu, por via oral (intubação gástrica) durante 3, 8, 15 ou 27 dias quer óleo de soja (2 ml/kg/d), quer (i) o fenofibrato co-micronizado (3 partes em peso de LSNa para 100 partes em peso de fenofibrato, como indicado no exemplo 5 atrás referido) ou não micronizado, (ii) o acetato de dl- α -tocoferol ou (iii) misturas dos mesmos, em solução ou suspensão na mesma quantidade de óleo de soja (2 ml/kg/d).

Os animais de cada lote receberam um dos tratamentos que se seguem:

- (A) óleo de soja (lote de controlo);
- (B) 37 mg/kg/d de fenofibrato co-micronizado, em óleo de soja;
- (C) 55 mg/kg/d de acetato de dl- α -tocoferol, em óleo de soja; e
- (D) associação de 37 mg/kg/d de fenofibrato co-micronizado, de acordo com (B), e 55 mg/kg/d de acetato de dl- α -tocoferol de acordo com (C) [Rw = ,67], em óleo de soja.

Durante o decorrer de cada ensaio, os animais tinham livre acesso a alimentos e a água para beber. No termo de cada ensaio (3, 8, 15, 27 dias), os ratos receberam a última dose e, depois, foram privados de alimento. 5 horas depois, os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico e fez-se então a recolha de sangue, a partir da aorta abdominal, sobre EDTA (1 mg/ml). Os plasmas foram então separados por centrifugação a velocidade reduzida e, depois, congelados a uma temperatura de -20 a -70°C para análises posteriores.

Numa primeira série, avaliaram-se os níveis plasmáticos em colesterol total, em fosfolípidos e em triglicéridos. Os resultados obtidos, registados no quadro I que se segue, mostram que o fenofibrato administrado sózinho, provoca uma diminuição significativa do colesterol total plasmático (variação de -31 a -40%), diminui muito levemente os níveis plasmáticos dos fosfolípidos e não modifica os dos triglicéridos. O fenofibrato, quando associado ao acetato de dl- α -tocoferol gera as mesmas alterações, enquanto que o acetato de dl- α -tocoferol administrado sózinho é inactivo.

Os resultados do quadro I, que são a média ($n = 6$) \pm erro padrão relativamente à média, estão, portanto, em conformidade com os efeitos conhecidos do fenofibrato e do acetato de dl- α -tocoferol sobre os níveis plasmáticos do colesterol total, dos fosfolípidos e dos triglicéridos.

Numa segunda série avaliou-se a protecção do conjunto das lipoproteínas LDL + VLDL em presença de oxidação, seguindo a cinética da formação de dienos conjugados.

Nesta perspectiva, a fracção contendo as LDL e VLDL foi separada por ultracentrifugação por meio de um dispositivo compreendendo um rotor de ângulo fixo. Nesta perspectiva, a densidade do plasma foi aumentada até 1,050 g/ml por adição de KBr sólido; o plasma (4 ml) foi seguidamente coberto com 4 ml de um soluto contendo NaCl (9 mg/ml), EDTA (1 mg/ml), KBr (com a densidade de 1,050 g/ml) e submetido a uma ultracentrifugação (45000 rotações por minuto; 15°C; 22 h) por meio de um dispositivo BECKMAN 50 Ti; o sobrenadante foi recolhido e conservado no escuro a 4°C sob uma atmosfera de

azoto. Cada amostra do resultante sobrenadante foi dialisada, a 4°C e no escuro, contra 2x5 l de soro fisiológico tamponado com fosfato (PBS) contendo 10 µM de EDTA e, depois, durante 4 h contra PBS sózinho (para eliminar KBr e EDTA). As lipoproteínas (mistura de LDL + VLDL) assim isoladas foram incubadas a 37°C, durante no máximo 10 horas, em 1 ml de PBS contendo 5 µM de CuSO₄, e a resistência à oxidação foi seguida registando-se a variação da absorvência, relativamente à absorvência inicial sem tratamento com CuSO₄, a 234 nm, de dez em dez minutos, durante a incubação. Os resultados obtidos mostram que, ao contrário do que J.C. FRUCHART et al. ensinam (i.e. incubação de 24 h), aqui bastam 5 h de incubação.

Os resultados relativos à protecção das lipoproteínas (LDL + VLDL) em presença de oxidação foram registados no quadro II que se segue, no qual a velocidade (ou taxa) de propagação é a curva descendente da porção de segmento linear da fase de propagação, e o tempo de latência (em inglês: "lag time" ou "lag phase time") é a intersecção desta porção de segmento linear com o eixo do tempo em abcissas.

A velocidade de propagação é aqui expressa em

$$\frac{\Delta \text{ absorvência}}{\text{minuto}} \times 1000$$

e o tempo de latência é expresso em minutos.

Os resultados do quadro II são a média (n = 6, salvo indicação em contrário) ± erro padrão relativamente à média. Mostram que a associação fenofibrato co-micronizado/substância vitamínica E, de acordo com a invenção,



apresenta uma sinergia.

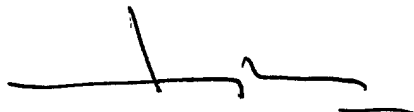
QUADRO I

TRATAMENTO	PRAZO (dias)	(1)	(2)	(3)
A) Óleo de soja (controle)	3	0,81±0,03	1,33±0,03	0,65±0,10
B) Fenofibrato co-micro-nizado (37 mg/kg/d)	3	0,49±0,02*	0,97±0,02*	0,44±0,03
C) Acetato de dl-α-tocoferol (55 mg/kg/d)	3	0,74±0,03*	1,28±0,04	0,72±0,10
D) B + C	3	0,52±0,02*	1,02±0,01*	0,51±0,03
A) Óleo de soja (controle)	8	0,67±0,02	1,25±0,04	0,83±0,09
B) Fenofibrato co-micro-nizado (37 mg/kg/d)	8	0,46±0,02*	1,09±0,02*	0,43±0,05
C) Acetato de dl-α-tocoferol (55 mg/kg/d)	8	0,69±0,02	1,18±0,05	0,69±0,10
D) B + C	8	0,43±0,01*	1,06±0,02*	0,57±0,10
A) Óleo de soja (controle)	15	0,66±0,04	1,26±0,04	0,82±0,12
B) Fenofibrato co-micro-nizado (37 mg/kg/d)	15	0,41±0,02*	1,23±0,02	0,69±0,05
C) Acetato de dl-α-tocoferol (55 mg/kg/d)	15	0,65±0,04	1,30±0,06	0,86±0,08
D) B + C	15	0,39±0,02*	1,23±0,04	0,71±0,08
A) Óleo de soja (controle)	27	0,70±0,04	1,46±0,05	1,16±0,05
B) Fenofibrato co-micro-nizado (37 mg/kg/d)	27	0,43±0,02*	1,29±0,04	1,24±0,23
C) Acetato de dl-α-tocoferol (55 mg/kg/d)	27	0,65±0,03	1,35±0,05	0,94±0,11
D) B + C	27	0,41±0,05*	1,30±0,07*	0,99±0,11
Notas:				
(1) Colesterol total (g/l)		(*) estatisticamente significativo		
(2) Fosfolípidos (g/l)		(p ≤ 0,05)		
(3) Triglicéridos (g/l)				

QUADRO II

TRATAMENTO	PRAZO (a)	TEMPO DE LATÊNCIA (b)	VELOCIDADE DE PROPAGAÇÃO (c)
A) Óleo de soja (controle)	3	39,2±3,5	13,0±0,4
B) Fenofibrato co-micro- nizado (37 mg/kg/d)	3	54,2±4,7 (n=5)	8,3±0,2 (n=5)*
C) Acetato de dl-α-toco- ferol (55 mg/kg/d)	3	51,8±2,9 (n=5)	12,2±0,4 (n=5)
D) B + C	3	73,7±7,9*	8,0±0,3*
A) Óleo de soja (controle)	8	46,9±2,8	14,1±0,3
B) Fenofibrato co-micro- nizado (37 mg/kg/d)	8	128,4±9,0*	6,3±0,3*
C) Acetato de dl-α-toco- ferol (55 mg/kg/d)	8	57,6±3,4	12,4±0,7*
D) B + C	8	155,3±8,3*	6,0±0,4*
A) Óleo de soja (controle)	15	46,1±3,5	14,6±0,7
B) Fenofibrato co-micro- nizado (37 mg/kg/d)	15	148,3±11,0*	7,6±0,4*
C) Acetato de dl-α-toco- ferol (55 mg/kg/d)	15	62,8±4,5*	12,7±0,9*
D) B + C	15	226,1±25,6*	5,4±0,3*
A) Óleo de soja (controle)	27	58,0±2,4	14,8±0,5
B) Fenofibrato co-micro- nizado (37 mg/kg/d)	27	139,8±3,4*	8,4±0,5*
C) Acetato de dl-α-toco- ferol (55 mg/kg/d)	27	67,4±9,1	11,9±0,4*
D) B + C	27	206,6±16,6*	6,3±0,2*
Notas:			
(1) em dias		(*) estatisticamente significativo	
(2) em minutos		(p ≤ 0,05)	
(3) em (Δabsorvência/minuto) x 1000			

Lisboa, 8 de Setembro de 2000

A handwritten signature in black ink, consisting of a horizontal line with a vertical stroke crossing it near the left end, and a small loop at the right end.

JORGE CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Associação de fenofibrato e de uma substância vitamínica E, caracterizada pelo facto de compreender:

(a) um co-micronizado de fenofibrato com um agente tensio-activo sólido, e

(b) uma substância vitamínica E escolhida entre o conjunto constituído pelos tocoferóis, os seus ésteres com ácidos orgânicos e misturas dos mesmos, com as duas condições que se seguem:

(1) o referido co-micronizado contém 33 a 200 mg de fenofibrato e a quantidade da referida substância vitamínica E representa 100 a 600 IU, e

(2) a relação (Ra) da quantidade de fenofibrato expressa em mg na quantidade da referida substância vitamínica E expressa em IU é compreendida entre 0,33 e 2 mg/IU.

2. Associação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de o co-micronizado fenofibrato/agente tensio-activo sólido compreender 0,75 a 10,5 partes em peso de agente tensio-activo sólido para 100 partes em peso de fenofibrato.

3. Associação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de o co-micronizado fenofibrato/agente tensio-activo sólido compreender 1 a 7 partes em peso de agente tensio-activo sólido para 100 partes em peso de fenofibrato.

4. Utilização de uma associação de fenofibrato e de uma substância vitamínica E para a preparação de um medicamento relativo a patologias implicando uma oxidação das lipoproteínas, nomeadamente as doenças ateromatosas, a diabetes, a hipertensão arterial essencial e a restenose e sua prevenção, caracterizando-se a referida utilização pelo facto de o fenofibrato da referida associação estar sob a forma de um co-micronizado com um agente tensio-activo sólido.

5. Utilização de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo facto de a referida associação compreender:

(a) um co-micronizado de fenofibrato com um agente tensio-activo sólido, e

(b) uma substância vitamínica E escolhida entre o conjunto constituído pelos tocoferóis, pelos seus ésteres com ácidos orgânicos e por misturas dos mesmos, com as duas condições que se seguem:

(1) o referido co-micronizado contém 33 a 200 mg de fenofibrato e a quantidade da referida substância vitamínica E representa 100 a 600 IU, e

(2) a relação (Ra) da quantidade de fenofibrato expressa em mg na quantidade da referida substância vitamínica E expressa em IU está compreendida entre 0,33 e 2 mg/IU.

6. Utilização, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo facto de o co-micronizado fenofibrato/agente tensio-activo sólido

compreender 0,75 a 10,5 partes em peso de agente tensio-activo sólido para 100 partes em peso de fenofibrato.

7. Utilização, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo facto de o co-micronizado fenofibrato/agente tensio-activo sólido compreender 1 a 7 partes em peso de agente tensio-activo sólido para 100 partes em peso de fenofibrato.

8. Utilização, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo facto de a referida substância vitamínica E ser escolhida entre dl- α -tocoferol, d- α -tocoferol, acetato de dl- α -tocoferol e acetato de d- α -tocoferol.

9. Utilização, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo facto de a referida substância vitamínica E ser acetato de dl- α -tocoferol.

Lisboa, 8 de Setembro de 2000



JORGE CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA