

(11) Número de Publicação: **PT 1523983 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/216 (2007.10) **A61K 9/16** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2000.07.07**

(30) Prioridade(s): **1999.07.09 FR 9908923**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.04.20**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.06.25**
184/2008

(73) Titular(es):

ETHYPHARM
RUE SAINT MATTHIEU 21, ZONE INDUSTRIELLE
78550 HOUDAN FR

(72) Inventor(es):

PASCAL SUPLIE FR
PHILIPPE CHENEVIER CA
BRUNO CRIERE FR

(74) Mandatário:

MANUEL GOMES MONIZ PEREIRA
RUA ARCO DA CONCEIÇÃO, N.º 3, 1º ANDAR 1100-028
LISBOA PT

(54) Epígrafe: **SUSPENSÃO AQUOSA CONTENDO FENOFIBRATO**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO
SUSPENSÃO AQUOSA CONTENDO FENOFIBRATO

A presente invenção tem por objecto uma nova suspensão aquosa contendo fenofibrato.

O fenofibrato é recomendado no tratamento das hiperlipidemias, das hipercolesterolemias e das hipertrigliceridemias endógenas do adulto. Um tratamento de 300 a 400 mg de fenofibrato por dia permite uma redução de 20 a 25% da colesterolemia e de 40 a 50% da triglyceridemia.

O metabolito plasmático principal do fenofibrato é o ácido fenofíbrico. A semi-vida plasmática de eliminação do ácido fenofíbrico é da ordem das 20 horas. A sua concentração plasmática máxima é atingida em média cinco horas após a ingestão do medicamento. A concentração plasmática média é da ordem de 15 microgramas/ml para uma posologia de 300 mg de fenofibrato por dia. Esta taxa é estável ao longo de todo o tratamento.

O fenofibrato é um princípio activo muito pouco solúvel em água, sendo portanto limitada a absorção ao nível do tracto digestivo. Um aumento da sua solubilidade ou da sua velocidade de solubilização conduz a uma melhor absorção digestiva.

Exploraram-se diversas vias para aumentar a velocidade de solubilização do fenofibrato: a micronização do princípio activo, a adição de um tensioactivo e a co-micronização do fenofibrato com um tensioactivo.

A patente EP 256 933 descreve grânulos de fenofibrato nos quais o fenofibrato é micronizado para aumentar a sua biodisponibilidade. As micropartículas cristalinas de fenofibrato são de dimensão inferior a 50 µm. O ligante utilizado é a polivinilpirrolidona. O documento sugere outros tipos de ligantes como os polímeros metacrílicos, os derivados de celulose e os polietilenoglicóis. Os grânulos descritos nos exemplos da EP 256 933 são obtidos por um processo utilizando solventes orgânicos.

A patente EP 330 532 propõe melhorar a biodisponibilidade do fenofibrato co-micronizando-o com um tensioactivo, como o laurilsulfato de sódio. O co-micronizado é em seguida granulado por via húmida a fim de melhorar as capacidades de escoamento do pó e facilitar a colocação em gélulas. Esta co-micronização permite um aumento significativo da biodisponibilidade em relação à utilização de fenofibrato descrito na EP 256 933. Os grânulos descritos na EP 330 532 contêm polivinilpirrolidona como ligante.

Essa patente ensina que a co-micronização do fenofibrato com um tensioactivo sólido melhora significativamente a biodisponibilidade do fenofibrato comparativamente à utilização de um tensioactivo, de uma micronização ou da associação de um tensioactivo com o fenofibrato micronizado.

A patente WO 98/31361 propõe melhorar a biodisponibilidade do fenofibrato, fixando sobre um suporte inerte hidrodispersível fenofibrato micronizado, um polímero hidrófilo e eventualmente um tensioactivo. O polímero hidrófilo, identificado como sendo a polivinilpirrolidona, representa pelo menos 20% em peso da composição anteriormente descrita.

Este processo permite aumentar a velocidade de dissolução do fenofibrato, bem como a sua biodisponibilidade. No entanto, o processo de preparação de acordo com essa patente não é totalmente satisfatório já que necessita da utilização de uma quantidade importante de PVP e de outros excipientes. O exemplo apresentada nessa patente dá conta de uma composição contendo apenas 17,7% de fenofibrato, expresso em relação mássica. Esta fraca relação mássica do fenofibrato conduz a uma forma final de muito grande dimensão, tornando difícil a administração da dose desejada de fenofibrato, ou à administração de dois comprimidos.

Descobriu-se, no quadro da presente invenção, que a incorporação de um derivado celulósico utilizado como ligante e adjuvante de solubilização numa composição contendo fenofibrato micronizado e um tensioactivo permite obter uma biodisponibilidade superior à de uma composição contendo um co-micronizado de fenofibrato e de tensioactivo.

A presente invenção tem portanto como objecto uma suspensão aquosa contendo fenofibrato micronizado em suspensão, hidroxipropilmetylcelulose e um tensioactivo, caracterizada por a relação mássica fenofibrato/hidroxipropilmetylcelulose estar compreendida entre 5/1 e 15/1.

A composição da invenção é vantajosamente apresentada em géulas contendo pó ou grânulos, de preferência sob a forma de grânulos. Estes grânulos podem nomeadamente ser preparados por montagem sobre micro-grânulos neutros, por pulverização de uma suspensão aquosa contendo o tensioactivo, o derivado celulósico ligante solubilizado e o fenofibrato micronizado em suspensão, ou por granulação de pó por via húmida segundo a qual os constituintes, entre eles nomeadamente o

fenofibrato micronizado, o tensioactivo e o derivado celulósico, são granulados por granulação húmida utilizando uma solução de molhagem aquosa, secos e calibrados.

A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção apresenta uma forte proporção de fenofibrato, ela pode portanto apresentar-se sob uma formulação de dimensão inferior às formulações da técnica anterior, o que torna esta composição de acordo com a invenção facilmente administrável.

A quantidade de fenofibrato é superior ou igual a 60% em peso, de preferência igual a 70% em peso, de preferência ainda superior ou igual a 75% em peso, em relação ao peso da composição.

No quadro da presente invenção, o fenofibrato não é co-micronizado com um tensioactivo. Pelo contrário, ele é micronizado sozinho, depois associado a um tensioactivo e ao derivado celulósico ligante, adjuvante de solubilização.

O tensioactivo é escolhido entre os tensioactivos sólidos ou líquidos à temperatura ambiente, por exemplo o laurilsulfato de sódio, o Polysorbato 80 ou o Montane® 20, de preferência o laurilsulfato de sódio.

O agente tensioactivo representa entre 1 e 10%, de preferência entre 3 e 5%, em peso em relação ao peso de fenofibrato.

O derivado celulósico ligante representa entre 2 e 15%, de preferência entre 5 e 12%, em peso da composição.

Escolhe-se de preferência a hidroxipropilmetilcelulose cuja viscosidade aparente está compreendida entre 2,4 e 18 mPa.s (cP) e, de maneira ainda mais preferível, compreendida entre 2,4 e 3,6 mPa.s (cP), como por exemplo o Pharmacoat 603®.

A dimensão média das partículas de fenofibrato é inferior a 15 µm, de preferência 10 µm, de preferência ainda inferior a 8 µm.

A composição da invenção pode também conter pelo menos um excipiente, tais como os diluentes como a lactose, agentes anti-espuma como o Diméthicone® e o Siméthicone®, lubrificantes como o talco.

A composição farmacêutica da invenção é vantajosamente constituída por grânulos, numa quantidade equivalente a uma dose de fenofibrato compreendida entre 50 e 300 mg, de preferência igual a 200 mg.

A presente invenção refere-se igualmente a um processo de preparação do pó ou dos grânulos cuja composição foi anteriormente descrita. Este processo não utiliza nenhum solvente orgânico.

Segundo uma primeira variante, os grânulos são preparados por montagem sobre micro-grânulos neutros.

Os micro-grânulos neutros têm uma granulometria compreendida entre 200 e 1000 micra, de preferência entre 400 e 600 micra.

A montagem efectua-se em turbina de drageificação, em turbina

perfurada ou em leito de ar fluidizado, de preferência em leito de ar fluidizado.

A montagem sobre os micro-grânulos neutros faz-se por pulverização de uma suspensão contendo o tensioactivo, o derivado celulósico ligante solubilizado e o fenofibrato micronizado em suspensão.

De acordo com uma segunda variante, os grânulos são obtidos por granulação de pó por via húmida. A granulação permite densificar os pós e melhorar as suas propriedades de escoamento. Ela permite igualmente uma melhor conservação da homogeneidade, evitando a desagregação dos diferentes constituintes.

O fenofibrato micronizado, o tensioactivo, o derivado celulósico e, eventualmente, outros excipientes são misturados, granulados, secos e depois calibrados. A solução de molhagem pode ser água ou uma solução aquosa contendo o derivado celulósico ligante e/ou o tensioactivo.

Segundo um modo de realização particular, o fenofibrato e os outros excipientes são misturados num misturador planetário. A solução de molhagem é levada directamente para dentro da mistura. A massa humidificada obtida é granulada com um granulador oscilante, depois seca em estufa. Os grânulos são obtidos após passagem sobre calibrador oscilante.

A figura 1 representa o perfil de libertação in vivo da formulação do exemplo 1C e de uma formulação da técnica anterior em sujeitos em jejum.

A figura 2 representa o perfil de liberação in vivo da formulação do exemplo 1C e de uma formulação da técnica anterior em sujeitos que acabam de se alimentar.

A figura 3 representa o perfil de liberação in vivo da formulação do exemplo 2B e de uma formulação da técnica anterior em sujeitos em jejum.

A figura 4 representa o perfil de liberação in vivo da formulação do exemplo comparativo 3 e de uma formulação da técnica anterior em sujeitos que acabam de se alimentar.

A invenção é ilustrada de modo não limitativo pelos exemplos seguintes.

Exemplo 1: Grânulos

1A) Micro-grânulos (XFEN 1735)

Os micro-grânulos são obtidos por pulverização de uma suspensão aquosa sobre núcleos neutros. Apresenta-se a composição na tabela seguinte:

Fórmula	Quantidade (Percentagem Mássica)
Fenofibrato micronizado	64,5
Micro-grânulos neutros	21
HPMC (Pharmacoat 603®)	11,2
Polysorbato® 80	3,3
Teor em fenofibrato	645 mg/g

A dissolução in vitro é determinada segundo um método em célula de fluxo contínuo, com um débito de 8 ml/min de laurilsulfato de sódio a 0,1 N. As percentagens de produto dissolvido em função do tempo em comparação com uma formulação da técnica anterior, Lipanthyl 200 M, apresentam-se na tabela seguinte:

Tempo (min)	15	30
Exemplo 1A (% dissolvida)	73	95
Lipanthyl 200 M (% dissolvida)	47,3	64,7

A formulação 1A apresenta uma dissolução mais rápida que a do Lipanthyl 200 M.

1B) Micro-grânulos (X FEN 1935)

A dimensão média das partículas de fenofibrato é igual a 6,9 ± 0,7 micra.

Os micro-grânulos são obtidos por pulverização de uma suspensão aquosa sobre núcleos neutros. A suspensão contém fenofibrato micronizado, laurilsulfato de sódio e HPMC.

A montagem efectua-se em leito de ar fluidizado Huttlin (rotoprocess).

Apresenta-se abaixo a fórmula obtida:

FÓRMULA	QUANTIDADE (percentagem mássica)
Fenofibrato micronizado	65,2
Micro-grânulos neutros	20,1
HPMC (Pharmacoat 603®)	11,4
Laurilsulfato de sódio	3,3
Teor em fenofibrato	652 mg/g

A dimensão dos micro-grânulos neutros está compreendida entre 400 e 600 μm .

1C) Gélulas de micro-grânulos (Y FEN 001)

Preparam-se os micro-grânulos de composição seguinte:

MATÉRIAS-PRIMAS	QUANTIDADE (percentagem mássica)
Fenofibrato micronizado	67,1
Micro-grânulos neutros	17,2
Pharmacoat 603® (HPMC)	11,7
Laurilsulfato de sódio	3,3
Emulsão dimeticone 35%	0,2
Talco	0,5
Teor em fenofibrato	671 mg/g

Segundo o processo descrito no parágrafo 1A).

Os micro-grânulos obtidos são repartidos em gélulas de tamanho 1, contendo cada uma 200 mg de fenofibrato.

A dissolução in vitro é determinada segundo um método em célula de fluxo contínuo, com um débito de 8 ml/min de laurilsulfato de sódio a 0,1 N. Os resultados comparativos com uma formulação da técnica anterior, Lipanthyl 200 M, apresentam-se na tabela seguinte:

Tempo (min)	15	30
Exemplo 1C (% dissolvida)	76	100
Lipanthyl 200 M (% dissolvida)	47,3	64,7

A formulação 1C apresenta uma dissolução mais rápida que a do Lipanthyl 200 M.

Conservam-se as gélulas durante 6 meses a 40°C/75% de humidade relativa. Os grânulos são estáveis nestas condições de armazenagem aceleradas. Efectuaram-se os ensaios de dissolução in vitro (em células de fluxo contínuo, com um débito de 8 ml/min de laurilsulfato de sódio a 0,1 N). As percentagens de produto dissolvido em função do tempo para gélulas conservadas 1, 3 a 6 meses são apresentadas na tabela seguinte:

Tempo de dissolução (min)	Tempo de conservação		
	1 mês (% de produto dissolvido)	3 meses (% de produto dissolvido)	6 meses (% de produto dissolvido)
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

A evolução do teor em princípio activo no decurso da armazenagem é apresentada na tabela seguinte:

Teor (mg/gélula)	Tempo de conservação			
	0	1 mês	3 meses	6 meses
	208,6	192,6	190,8	211,7

Estudo farmacocinético realizado no sujeito em jejum

Compara-se o perfil de libertação in vivo das gélulas contendo os grânulos YFEN 01, doseadas a 200 mg de fenofibrato, ao das gélulas comercializadas sob a marca Lipanthyl 200M.

Realiza-se este estudo em 9 sujeitos. Realizam-se recolhas sanguíneas em intervalos de tempo regulares e doseia-se o ácido fenofíbrico.

Os resultados são apresentados na tabela seguinte e na figura 1.

Parâmetros farmacocinéticos	Lipanthyl 200 M	Exemplo 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 _{máx} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	2,35	4,71
T _{máx} (horas)	8,0	5,5
K _e (1/hora)	0,032	0,028
Elim $\frac{1}{2}$ (horas)	26,7	24,9

No presente pedido de patente utilizam-se as abreviaturas seguintes:
 C_{máx}: concentração plasmática máxima,
 T_{máx}: tempo necessário para atingir o C_{máx},
 Elim_{1/2}: semi-vida plasmática,
 AUC_{0-t}: área sob a curva de 0 a t,
 AUC_{0-∞}: área sob a curva de 0 a ∞,
 K_e: constante de eliminação.

Os resultados obtidos para o Lipanthyl 200 M e para o produto do exemplo 1C são representados na figura 1, respectivamente pelas curvas 1 e 2.

Esses resultados mostram que a composição segundo a presente invenção tem uma biodisponibilidade superior à do Lipanthyl 200 M no sujeito em jejum.

Estudo farmacocinético realizado no sujeito que acaba de se alimentar

Compara-se o perfil de libertação in vivo das gélulas contendo os grânulos YFEN 01, doseadas a 200 mg de fenofibrato, ao das gélulas comercializadas sob a marca Lipanthyl 200 M.

Realiza-se este estudo em 18 sujeitos. Realizam-se recolhas sanguíneas em intervalos de tempo regulares e doseia-se o ácido fenofíbrico.

Os resultados são apresentados na tabela seguinte e na figura 2.

Parâmetros farmacocinéticos	Lipanthyl 200 M	Exemplo 1C
AUC _{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	244	257
AUC _{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	255	270
C _{máx} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	12	13
T _{máx} (horas)	5,5	5,5
K _e (1/hora)	0,04	0,04
Elim $\frac{1}{2}$ (horas)	19,6	19,3

Os resultados obtidos para o Lipanthyl 200 M e para o produto do exemplo 1C são representados na figura 2, respectivamente pelas curvas 1 e 2.

Esses resultados mostram que a composição segundo a presente invenção é bio-equivalente à do Lipanthyl 200 M no sujeito que acaba de se alimentar.

Exemplo 2: Pó

2A) Grânulos (X FEN 1992)

Preparam-se os grânulos de composição seguinte:

FÓRMULA	PERCENTAGEM MÁSSICA
Fenofibrato micronizado	71
Lactose	21,5
HPMC (Pharmacoat 603®)	5
Laurilsulfato de sódio	2,5

Misturam-se o fenofibrato micronizado, o HPMC e a lactose com o auxílio de um misturador planetário. Esta mistura é granulada na presença de uma solução de laurilsulfato de sódio.

O tempo de escoamento dos grânulos é de 7 s. A aptidão para compactação e a repartição granulométrica são apresentadas nas tabelas seguintes. Efectuaram-se essas medições de acordo com as normas da Farmacopeia Europeia.

Aptidão para compactação (X FEN 1992)	
V0	204 ml
V10	186 ml
V500	168 ml
V1250	164 ml
V10-V500	22 ml

Repartição granulométrica (X FEN 1992)	
Abertura de malha dos peneiros (mm)	% de massa de rejeitado
0,6	8
0,5	9
0,355	12
0,2	30
0,1	23
0	18

2B) Gélulas de granulados (Y FEN 002)

- **Preparação**

O fenofibrato micronizado é misturado, num misturador PMA (Niro Fielder), com a lactose e o HPMC, depois molhado com uma solução aquosa de laurilsulfato de sódio. A massa obtida é granulada por passagem num granulador oscilante, seca e depois calibrada num peneiro de 1,25 mm de abertura de malha.

Os grânulos são em seguida acondicionados em gélulas de tamanho 1, doseadas com 200 mg de fenofibrato.

Obtêm-se granulados de composição seguinte.

FÓRMULA	PERCENTAGEM MÁSSICA
Fenofibrato micronizado	70
Lactose	21,5
Pharmacoat 603® (HPMC)	5
Laurilsulfato de sódio	3,5
Teor	700 mg/g

▪ Propriedades dos grânulos

O tempo de escoamento dos grânulos é de 6 s. A aptidão para compactação e a repartição granulométrica são apresentadas nas tabelas seguintes. Efectuaram-se essas medições de acordo com as normas da Farmacopeia Europeia.

Aptidão para compactação (Y FEN 002)	
V0	216 ml
V10	200 ml
V500	172 ml
V1250	170 ml
V10-V500	28 ml

Repartição granulométrica (Y FEN 002)	
Abertura de malha dos peneiros (mm)	% de massa de rejeitado
0,6	5
0,5	7
0,355	11
0,2	30
0,1	25
0	22

A dissolução in vitro é determinada segundo um método em célula de fluxo contínuo, com um débito de 8 ml/min de laurilsulfato de sódio a 0,1 N. Os resultados comparativos com uma formulação da técnica anterior, Lipanthyl 200 M, apresentam-se na tabela seguinte:

Tempo (min)	15	30
Exemplo 2B (% dissolvida)	82,2	88,5
Lipanthyl 200 M (% dissolvida)	47,3	64,7

A formulação 2B apresenta uma dissolução mais rápida que a do Lipanthyl 200 M.

▪ **Ensaios de estabilidade**

As gélulas conservadas a 40°C / 75% de humidade relativa são estáveis durante 6 meses.

Efectuaram-se os ensaios de dissolução in vitro (em células de fluxo contínuo, com um débito de 8 ml/min de laurilsulfato de sódio a 0,1 N). As percentagens de produto dissolvido em função do tempo para gélulas conservadas 1, 3 a 6 meses são apresentadas na tabela seguinte:

Tempo de dissolução (min)	Tempo de conservação		
	1 mês (% de produto dissolvido)	3 meses (% de produto dissolvido)	6 meses (% de produto dissolvido)
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

A evolução do teor em princípio activo no decurso da armazenagem é apresentada na tabela seguinte:

Teor (mg/gélula)	Tempo de conservação			
	0	1 mês	3 meses	6 meses
	196,6	190,0	199,8	203,3

Estudo farmacocinético realizado no sujeito em jejum

Compara-se o perfil de libertação in vivo das gélulas contendo os grânulos YFEN 002, doseadas a 200 mg de fenofibrato, ao das gélulas comercializadas sob a marca Lipanthyl 200 M.

Realiza-se este estudo em 9 sujeitos. Realizam-se recolhas sanguíneas em intervalos de tempo regulares e doseia-se o ácido fenofíbrico.

Os resultados são apresentados na tabela seguinte e na figura 3.

Parâmetros farmacocinéticos	Lipanthyl 200 M	Exemplo 2B
AUC _{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	76	70
AUC _{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	96	82
C _{máx} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	2,35	2,8
T _{máx} (horas)	8,0	5,5
K _e (1/hora)	0,032	0,033
Elim ½ (horas)	26,7	23,1

Os resultados obtidos para o Lipanthyl 200 M e para o produto do exemplo 2B são representados na figura 3, respectivamente pelas curvas 1 e 2.

Esses resultados mostram que a composição do exemplo 2B é bio-equivalente à do Lipanthyl 200 M no sujeito em jejum.

Estudo farmacocinético realizado no sujeito que acaba de se alimentar

Compara-se o perfil de liberação in vivo das gélulas contendo os grânulos YFEN 01, doseadas a 200 mg de fenofibrato, ao das gélulas comercializadas sob a marca Lipanthyl 200M.

Realiza-se este estudo em 18 sujeitos. Realizam-se recolhas sanguíneas em intervalos de tempo regulares e doseia-se o ácido fenofíbrico.

Os resultados são apresentados na tabela seguinte e na figura 2.

Parâmetros farmacocinéticos	Lipanthyl 200 M	Exemplo 1C
AUC _{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	244	257
AUC _{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	255	270
C _{máx} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	12	13
T _{máx} (horas)	5,5	5,5
K _e 1/hora)	0,04	0,04
Elim ½ (horas)	19,6	19,3

Os resultados obtidos para o Lipanthyl 200 M e para o produto do exemplo 1C são representados na figura 2, respectivamente pelas curvas 1 e 2.

Esses resultados mostram que a composição segundo a presente invenção é bio-equivalente à do Lipanthyl 200 M no sujeito que acaba de se alimentar.

Exemplo 3 comparativo: lote ZEF 001

Este exemplo ilustra a técnica anterior.

Ele associa a micronização do fenofibrato e a utilização de um tensioactivo. Diferencia-se da presente invenção pela utilização de uma mistura de excipientes ligantes constituída por um derivado celulósico, além do HPMC: o Avicel PH 101 e polivinilpirrolidona (PVP K30).

Prepara-se por extrusão-esferonização.

▪ Fórmula teórica

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

▪ Perfil de dissolução in vitro

A dissolução in vitro é determinada segundo um método em célula de fluxo contínuo, com um débito de 8 ml/min de laurilsulfato de sódio a 0,1 N. Os resultados comparativos com o Lipanthyl 200 M apresentam-se na tabela seguinte:

Tempo (min)	15	30
Exemplo 3 (% dissolvida)	24	40
Lipanthyl 200 M (% dissolvida)	47,3	64,7

A dissolução é mais lenta do que a observada para o Lipanthyl 200 M.

Estudo farmacocinético realizado no sujeito em jejum

Compara-se o perfil de libertação in vivo das gélulas contendo os grânulos ZEF 001, doseadas a 200 mg de fenofibrato, ao das gélulas comercializadas sob a marca Lipanthyl 200 M.

Realiza-se este estudo em 5 sujeitos em jejum, recebendo uma dose única. Realizam-se recolhas sanguíneas em intervalos de tempo regulares e doseia-se o ácido fenofíbrico.

Os resultados são apresentados na tabela seguinte e na figura 4.

Parâmetros farmacocinéticos	Lipanthyl 200 M	Exemplo 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 _{máx} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	3,5	1,7
T _{máx} (horas)	5,6	4,6
K _e (1/hora)	0,04	0,038
Elim ½ (horas)	18,9	20,3

Os resultados obtidos para o Lipanthyl 200 M e para o produto do exemplo 3 são representados na figura 4, respectivamente pelas curvas 1 e 2.

Esses resultados mostram a biodisponibilidade superior do Lipanthyl 200 M em relação à desta formulação que se apoia na técnica anterior.

O exemplo 3 mostra que a combinação dos conhecimentos da técnica anterior (a saber, micronização ou utilização de tensioactivos) não permite obter uma dissolução rápida do fenofibrato. Isto traduz-se por uma fraca biodisponibilidade comparativamente ao Lipanthyl 200 M.

As composições realizadas de acordo com a presente invenção mostram uma dissolução mais rápida que a fórmula da técnica anterior e uma biodisponibilidade melhorada.

10-09-2008

REIVINDICAÇÕES

1. Suspensão aquosa contendo fenofibrato micronizado em suspensão, hidroxipropilmetilcelulose e um tensioactivo, caracterizada por a relação mássica fenofibrato/hidroxipropilmetilcelulose estar entre 5/1 e 15/1.
2. Suspensão de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a hidroxipropilmetilcelulose ter uma viscosidade aparente entre 2,4 e 18 mPa.s (cP) e de preferência compreendida entre 2,4 e 3,6 mPa.s (cP).
3. Suspensão de acordo com uma qualquer das reivindicações precedentes, caracterizada por o tensioactivo ser escolhido no grupo formado pelo Polysorbate® 80, o Montane® 20 e o laurilsulfato de sódio.
4. Suspensão de acordo com uma qualquer das reivindicações precedentes, caracterizada por o tensioactivo representar entre 1 e 10%, de preferência entre 3 e 5%, em peso em relação ao peso do fenofibrato.
5. Suspensão de acordo com uma qualquer das reivindicações precedentes, caracterizada por a dimensão média das partículas de fenofibrato ser inferior a 15 µm, de preferência inferior a 8 µm.
6. Utilização da suspensão de acordo com uma qualquer das reivindicações precedentes para a preparação de grânulos de fenofibrato por pulverização da referida suspensão sobre micro-grânulos neutros.

1/4

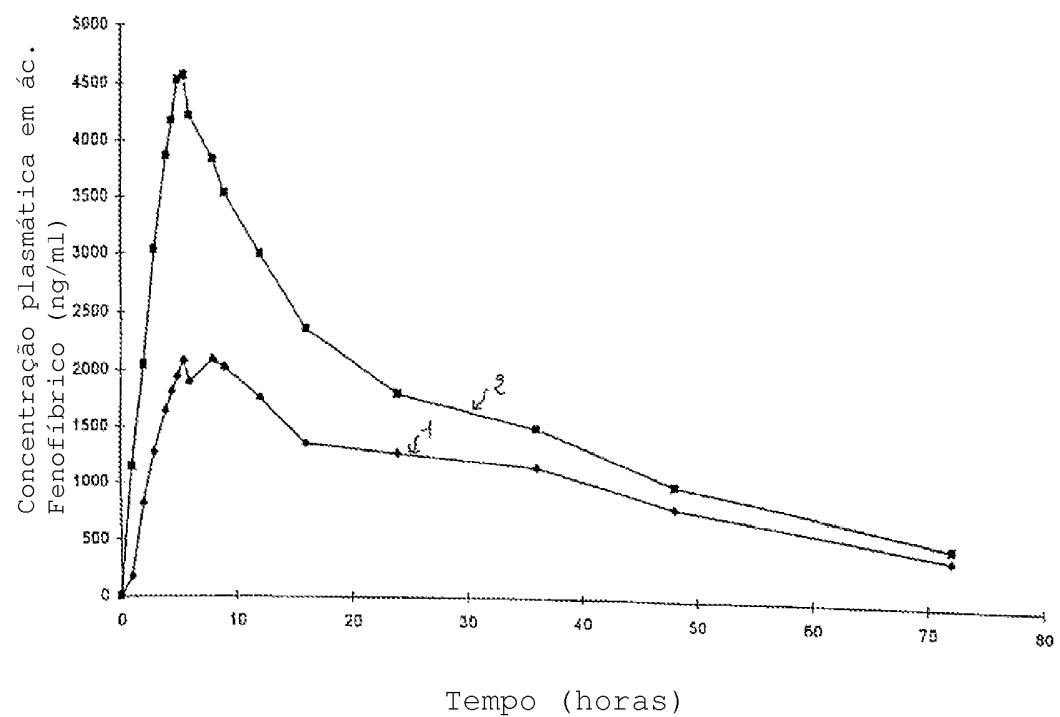


FIGURA 1

2/4

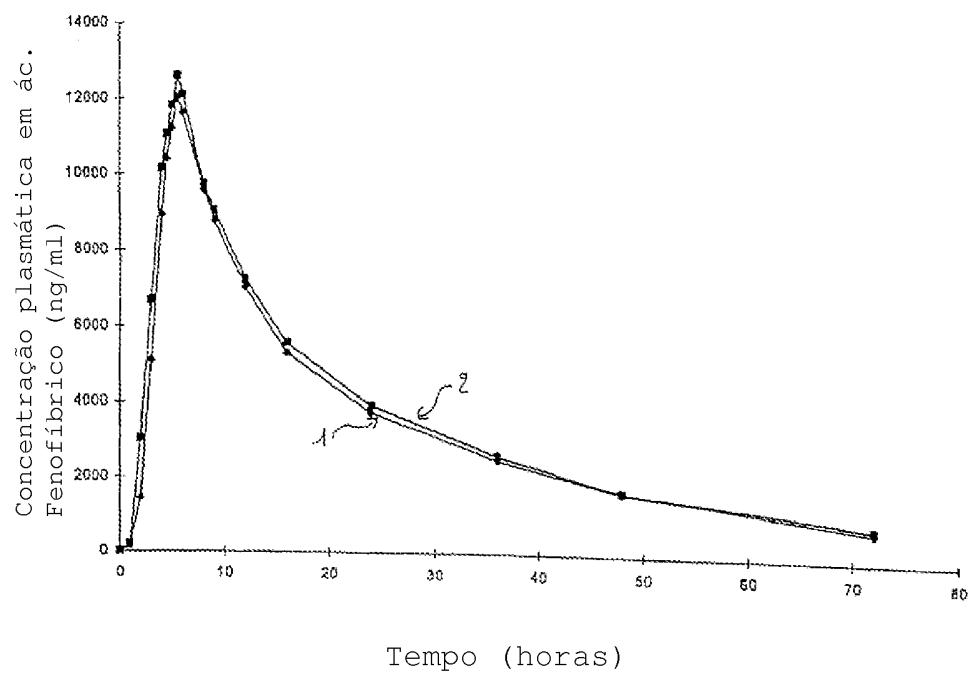


FIGURA 2

3/4

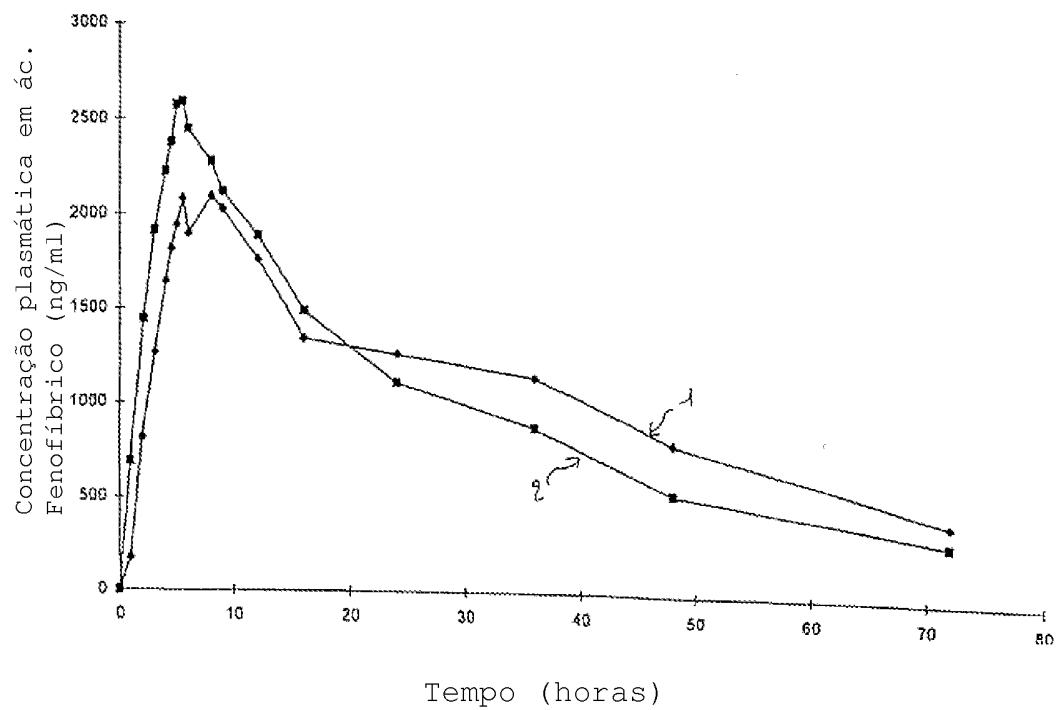


FIGURA 3

4 / 4

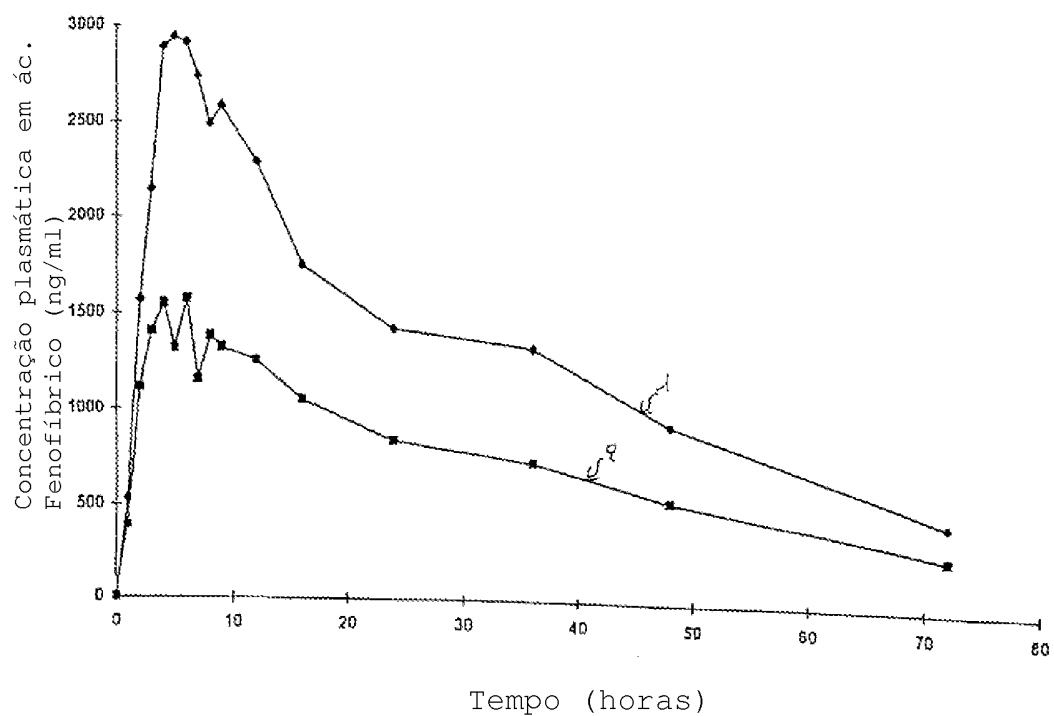


FIGURA 4