

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 252**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/215** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61K 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.1998 E 08021428 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013 EP 2050445**

54 Título: **Composición farmacéutica de fenofibrato que presenta una biodisponibilidad elevada y procedimiento para su preparación**

30 Prioridad:

**17.01.1997 FR 9700479**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**30.10.2013**

73 Titular/es:

**LABORATOIRES FOURNIER SAS (100.0%)  
42 Rue Rouget De Lisle  
92150 Suresnes, FR**

72 Inventor/es:

**STAMM, ANDRÉ y  
SETH, PAWAN**

74 Agente/Representante:

**MARTÍN ÁLVAREZ, Juan Enrique**

**ES 2 427 252 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica de fenofibrato que presenta una biodisponibilidad elevada y procedimiento para su preparación.

- 5 La presente invención tiene por objeto una nueva composición farmacéutica que presenta una biodisponibilidad elevada en virtud de una disolución superior, y a su procedimiento de preparación. La presente invención se refiere más en particular a una composición farmacéutica destinada a una administración por vía oral, que contiene un principio activo de baja solubilidad acuosa.

- 10 Numerosos principios activos tienen el inconveniente de presentar una baja solubilidad en medio acuoso, así como presentar un perfil de disolución insuficiente y por consiguiente una baja biodisponibilidad en el organismo tras su administración oral. La dosis terapéutica que debe ser administrada debe ser así aumentada para obviar este inconveniente. Este es el caso, en especial, de numerosos principios activos hipolipemiantes, tales como los pertenecientes a la familia de los fibratos. El fenofibrato es un hipolipemiante bien conocido de la familia de los fibratos que se comercializa en diversas dosificaciones (100 y 300 mg, por ejemplo Secalip®), pero bajo una forma  
15 que conduce a una baja biodisponibilidad del principio activo. En efecto, debido a su baja hidrosolubilidad, el fenofibrato es mal absorbido a nivel del tubo digestivo, y presenta por consiguiente una biodisponibilidad incompleta, irregular y con frecuencia variable de un individuo a otro.

Para mejorar el perfil de disolución del fenofibrato y su biodisponibilidad, y reducir así la dosis que debe ser administrada, sería útil aumentar su disolución de manera que pueda alcanzar un nivel próximo al 100%.

- 20 Además, para comodidad del paciente, resulta ventajoso buscar una forma galénica que no necesite más que una sola toma por día que permita un efecto idéntico al obtenido mediante múltiples tomas.

- Un procedimiento que pretende mejorar la biodisponibilidad del fenofibrato, ha sido descrito en el Patente EP-A-0 330 532. Esta Patente describe el efecto de la co-micronización del fenofibrato con un tensioactivo, por ejemplo el lauril sulfato de sodio, para mejorar la solubilidad del fenofibrato y aumentar así su biodisponibilidad. Esta Patente  
25 enseña que la co-micronización del fenofibrato con un tensioactivo sólido permite mejorar la biodisponibilidad del fenofibrato de forma significativamente más importante que la mejora que se obtendría ya sea por adición de un agente tensioactivo, ya sea micronizando únicamente el fenofibrato, o ya sea incluso mezclando íntimamente el fenofibrato y el tensioactivo micronizados por separado. El método de disolución utilizado consiste en la técnica convencional de paleta giratoria (Farmacopea Europea): la cinética de disolución del producto se mide en un  
30 volumen fijo de medio de disolución, agitado mediante un dispositivo estandarizado; se ha realizado asimismo un ensayo con una técnica alternativa a la Farmacopea Europea, a saber el método de la célula de flujo continuo.

- Este procedimiento conforme a la Patente EP-A-0 330 532 conduce a una nueva forma galénica en la que el producto activo, co-micronizado con un tensioactivo sólido, presenta una disolución de fenofibrato mejorada, cuya biodisponibilidad se ha incrementado, lo que permite, a igual eficacia, una disminución de la dosis diaria del medicamento: respectivamente 67 mg y 200 mg en lugar de 100 mg y 300 mg.  
35

Sin embargo, el procedimiento de preparación según esta Patente, no es totalmente satisfactorio en la medida en que no conduce a una biodisponibilidad completa del principio activo, y presenta diversos inconvenientes. La técnica de co-micronización del fenofibrato con un tensioactivo sólido, mejora ciertamente la disolución de este principio activo, pero esa disolución sigue siendo incompleta.

- 40 Existe por tanto una necesidad de mejorar la biodisponibilidad del fenofibrato de modo que se alcance, en tiempos muy cortos, un nivel próximo al 100% (o, en su caso, superior a los límites siguientes: 10% en 5 minutos, 20% en 10 minutos, 50% en 20 minutos, y 75% en 30 minutos, en un medio constituido por 1.200 ml de agua adicionada con un 2% de Polisorbato 80, o por 1.000 ml de agua adicionada con lauril sulfato de sodio 0,025 molar, con una velocidad de rotación de la paleta de 75 vueltas/minuto), y esto incluso cuando se utilizan medios de disolución con bajo  
45 contenido de tensioactivo.

La peticionaria ha puesto de manifiesto, de forma sorprendente, que es posible resolver este problema mediante un nuevo procedimiento de preparación de una composición farmacéutica por pulverización de una suspensión de principio activo sobre un soporte inerte hidrosoluble. La presente invención se refiere igualmente a las composiciones farmacéuticas así preparadas.

- 50 Se conoce ya la utilización de polímero, tal como la polivinilpirrolidona, para la fabricación de comprimidos, a concentraciones del orden de 0,5 a 5% en peso, como máximo al 10% en peso. En este caso, la polivinilpirrolidona se utiliza como ligante. De igual modo, se conoce la utilización de polímero tal como la hidroximetilpropilmetilcelulosa como ligante de granulación. Así, el documento EP-A-0 519 144 describe bolitas de una sustancia muy poco soluble, el omeprazol, que se obtienen por pulverización sobre bolitas inertes, en un granulador de lecho fluidizado, de una  
55 dispersión o suspensión de principio activo en una solución que contiene el citado polímero. Sin embargo, aún más,

el polímero (HPMC y HIC), no se utiliza más que como ligante de granulación, en una cantidad de alrededor del 50% en peso del peso del principio activo, todo lo cual, teniendo en cuenta la presencia de bolitas inertes de gran tamaño (alrededor de 700  $\mu\text{m}$ ) y la cantidad total final, conduce a valores finales de principio activo y de polímero muy bajos, del orden de apenas algún % del peso de la bolita final recubierta. Por último, se apreciará que la dimensión de las bolitas inertes en este documento es bastante alta, lo que en el caso del fenofibrato conduciría a un volumen final de la formulación mucho más grande para una administración facilitada por vía oral.

Se conoce también la utilización de polímero, tal como la polivinilpirrolidona, para la fabricación de "dispersiones sólidas", obtenidas en general por co-precipitación, co-fusión o mezcla en fase líquida seguida de un secado. Se trata en este caso de una fijación del principio activo en micropartículas aisladas sobre la polivinilpirrolidona, lo que evita los problemas de un mal mojado del sólido, y de re-aglomeración de las partículas. El artículo "Stable Solid Dispersion System Against Humidity", de Kuchiki *et al.*, *Yakuzaigaku*, 44, núm. 1, 31-37 (1984), describe una técnica de ese tipo para la preparación de dispersiones sólidas que utilizan la polivinilpirrolidona. Las cantidades de PVP son también aquí muy importantes, y las relaciones de principio activo sobre PVP están comprendidas entre 1/1 y 1/20. En este caso, sin embargo, no existe soporte inerte.

Se conoce también, a partir del documento WO-A-96 01621, una composición con efecto de retardo, que comprende un núcleo inerte (sílice en todos los ejemplos) revestido con una capa que comprende el principio activo en mezcla con un polímero hidrófilo, estando comprendida la relación ponderal de principio activo/polímero entre 10/1 y 1/2, y estando comprendida la relación ponderal de principio activo/núcleo inerte entre 5/1 y 1/2, con una capa externa para conferir el efecto de retardo. Estas composiciones pueden estar comprimidas. El polímero hidrófilo puede ser la polivinilpirrolidona. Este documento describe también un procedimiento de preparación de esta composición; por ejemplo, en un granulador de lecho fluidizado, se pulveriza una dispersión de principio activo en una solución de polímero sobre núcleos inertes. Este documento solamente trata de composiciones con efecto retardo, siendo el problema técnico a resolver según este documento, la compresión sin causar daños a la capa externa que confiere el efecto retardo.

Sin embargo, nada de lo existente en el estado de la técnica enseña ni sugiere el contenido de la presente invención.

Así, la presente invención proporciona una composición de fenofibrato de liberación inmediata, que comprende:

- (a) un soporte inerte hidrosoluble recubierto con al menos una capa que contiene fenofibrato en forma micronizada con un tamaño inferior a 20  $\mu\text{m}$ , un polímero hidrófilo y eventualmente un tensioactivo; representando el citado polímero hidrófilo al menos el 20% en peso de los pesos del elemento a); y,
- (b) eventualmente, una o varias fase(s) o capa(s) externa(s).

Según un modo de realización se encuentra presente un tensioactivo con el fenofibrato y el polímero hidrófilo.

La invención proporciona también una composición que comprende fenofibrato que presenta una disolución de al menos el 10% en 5 minutos, 20% en 10 minutos, 50% en 20 minutos, y 75% en 30 minutos, según se ha medido de acuerdo con el método de la paleta giratoria a 75 vueltas/minuto según la Farmacopea Europea, en un medio de disolución constituido por agua con un 2% en peso de polisorbato 80, o en un medio de disolución constituido por agua con 0,025 M de lauril sulfato de sodio.

La invención tiene también por objeto un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica según la invención que comprende las etapas de:

- (a) preparación de una suspensión de fenofibrato en forma micronizada con un tamaño inferior a 20  $\mu\text{m}$ , en una solución de polímero hidrófilo y eventualmente de tensioactivo;
- (b) aplicación de la suspensión de la etapa (a) sobre un soporte inerte hidrosoluble;
- (c) eventualmente, revestimiento de los granulados así obtenidos mediante una o varias fase(s) o capa(s).

La etapa (b) se lleva a cabo con preferencia en un granulador de lecho fluidizado.

El procedimiento puede incluir una etapa de compresión de los productos obtenidos en la etapa (b) o (c), con o sin excipientes suplementarios.

La invención tiene también por objeto una suspensión de fenofibrato en forma micronizada con un tamaño inferior a 20  $\mu\text{m}$ , en una solución de polímero hidrófilo y eventualmente de tensioactivo.

La presente invención se describe con mayor detalle en la descripción que sigue, con referencia a los dibujos anexos, en los que:

La Figura 1 es una representación gráfica de un estudio comparativo del perfil de disolución de una composición

según la presente invención y del correspondiente al Lipanthyl® 200M, y

La Figura 2 es una representación gráfica de un estudio comparativo del perfil de disolución de una composición según la presente invención y del correspondiente a productos farmacéuticos disponibles en el mercado alemán.

5 Se entiende, en el marco de la presente invención, mediante la expresión "en forma micronizada", una sustancia que se encuentra en forma particulada, siendo la dimensión de las partículas inferior o igual a alrededor de 20 µm.

Ventajosamente, esta dimensión es inferior o igual a 10 µm.

10 Se entiende, en el marco de la presente invención, mediante "soporte inerte hidrosoluble", cualquier excipiente, generalmente hidrófilo, farmacéuticamente inerte, cristalino o amorfo, bajo una forma particulada, que no conduzca a una reacción química en las condiciones operativas utilizadas, y que sea soluble en un medio acuoso, en especial en medio ácido gástrico. Ejemplos de tales excipientes son los derivados de azúcares, tales como la lactosa, la sacarosa, el almidón hidrolizado (malto-dextrina), etc. Las mezclas son también apropiadas. La dimensión particulada unitaria del soporte inerte hidrosoluble puede estar comprendida, por ejemplo, entre 50 y 500 micras.

15 Se entiende, en el marco de la presente invención, mediante "polímero hidrófilo", toda sustancia de peso molecular elevado (por ejemplo, superior a 300), que tenga una afinidad suficiente por el agua para disolverse o formar un gel. Ejemplos de tales polímeros son: polivinilpirrolidona poli(alcohol vinílico), hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, gelatina, etc. Las mezclas de polímeros son también apropiadas.

El polímero hidrófilo preferido es la polivinilpirrolidona (PVP). La PVP utilizada en el marco de la presente invención presenta, por ejemplo, un peso molecular comprendido entre 10.000 y 100.000, con preferencia por ejemplo entre 20.000 y 55.000.

20 El término "tensioactivo", tal y como se utiliza en el marco de la presente invención, se utiliza en su sentido convencional. Se puede usar cualquier tensioactivo que sea anfótero no iónico, catiónico o aniónico. Ejemplos de tales tensioactivos son: sodio lauril sulfato, monooleato, monolaurato, monopalmitato, monoestearato u otro éster de sorbitano polioxietilenado, dioctilsulfosuccinato de sodio (DOSS), lecitina, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, colestero, aceite de ricino polioxietilenado, glicéridos de ácidos grasos polioxietilenados, poloxamer®, etc. Las mezclas de tensioactivos son también apropiadas.

El tensioactivo preferido es el lauril sulfato de sodio el cual puede ser co-micronizado con el fenofibrato.

30 Las composiciones según la invención pueden contener, además, cualquier excipiente utilizado convencionalmente en el campo farmacéutico y químicamente compatible con el principio activo, tales como los agentes ligantes, las cargas, los pigmentos, los agentes de desintegración, los lubricantes, los agentes mojantes, los tampones, etc. Se puede citar a título de ejemplo de tales excipientes utilizables en la presente invención: celulosa microcristalina, lactosa almidón, sílice coloidal, talco, ésteres de glicerol, estearil fumarato de sodio, dióxido de titanio, estearato de magnesio, ácido esteárico, polivinilpirrolidona reticulada (AC DI SOL®), carboximetilalmidón (Explotab®, Primojel®), hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, gelatina, etc.

35 Se entiende mediante "fase o capa externa" en el marco de la presente invención, cualquier revestimiento sobre el elemento (a) con el principio activo ( formando un "núcleo"). En efecto, puede ser interesante disponer una o varias fase(s) o capa(s) por encima del núcleo revestido. La invención cubre así un núcleo único con una capa, pero también varios núcleos en una fase como en el caso de comprimidos formados a partir de "núcleos" mezclados con una fase. Mediante "fase o capa externa" no se entiende, en el marco de la presente invención, los revestimientos que confieren un efecto de retardo a la composición.

40 Esta capa externa comprende excipientes convencionales. Se puede disponer también una capa que comprenda adyuvantes para la fabricación de comprimidos. Según este modo de realización, la capa externa comprende un agente de desintegración y, por ejemplo, un lubricante; los granulados así recubiertos y mezclados, pueden ser entonces fácilmente comprimidos y se desintegran fácilmente en agua

45 Las composiciones según la presente invención comprenden, en general, con relación al peso total de la composición fuera de fase o de la capa externa, un soporte inerte hidrosoluble que representa del 10 al 80% en peso, con preferencia del 20 al 50% en peso, representando el fenofibrato del 5 al 50% en peso, con preferencia del 20 al 45% en peso, representando el polímero hidrófilo del 20 al 60% en peso, con preferencia del 25 al 45% en peso, y representando el tensioactivo de 0 a 10% en peso, con preferencia de 0,1 a 3% en peso.

50 La capa o fase externa, en caso de que exista una, puede representar hasta el 80% en peso del peso total, con preferencia hasta el 50% en peso.

El polímero hidrófilo está presente con preferencia en más del 25% en peso, con relación al peso del elemento a).

La relación ponderal fenofibrato/polímero hidrófilo puede estar comprendida, por ejemplo, entre 1/10 y 4/1, con preferencia por ejemplo entre 1/2 y 2/1.

Cuando se utiliza un tensioactivo, la relación ponderal tensioactivo/polímero hidrófilo puede estar comprendida, por ejemplo, entre 1/500 y 1/10, con preferencia por ejemplo entre 1/100 y 5/100.

Según un modo de realización, la composición según la presente invención se presenta en forma de comprimidos.

5 Este comprimido resulta ventajosamente de la compresión de elementos (a), en forma de granulados, con una fase externa.

Según otro modo de realización, la composición según la invención se presenta en forma de granulados encerrados en una cápsula, por ejemplo de gelatina, o en una bolsita.

Las composiciones según la presente invención son particularmente apropiadas para la administración por vía oral de los principios activos.

10 La composición según la presente invención se prepara mediante un nuevo procedimiento que comprende la pulverización sobre los núcleos inertes, de una suspensión de principio activo en forma micronizada en una solución de polímero hidrófilo y eventualmente de tensioactivo.

Cuando se encuentra presente un tensioactivo, el principio activo puede ser co-micronizado con el tensioactivo. Se utiliza ventajosamente la técnica según el documento EP-A-0 330 532.

15 El procedimiento según la invención consiste en utilizar el principio de la técnica de granulación en lecho fluidizado, pero con productos de partida específicos, con el fin de llegar a un perfil de disolución mejorado, y así a una biodisponibilidad elevada. En particular, la invención emplea una suspensión del principio activo micronizado en una solución de un polímero hidrófilo y eventualmente de un tensioactivo.

20 La técnica de granulación en lecho fluidizado se utiliza ampliamente en la industria farmacéutica para preparar cápsulas o comprimidos. De manera convencional, según la técnica anterior, un polvo o una mezcla de polvos (principio activo + excipientes) se pone en suspensión en lecho fluidizado en el granulador, y una solución que contiene un ligante y eventualmente un tensioactivo, se pulveriza sobre ese lecho para formar granulados. La técnica de granulación en lecho fluidizado es bien conocida por el experto en la materia, a quién se remitirá a las obras de referencia, por ejemplo a la obra "Die Tablette", de Ritschel, Ed. Cantor Aulendorf, páginas 211-212.

25 La invención, como se ha indicado, comprende la pulverización sobre un soporte inerte, de una suspensión de principio activo micronizado con un polímero hidrófilo. A continuación de la granulación, el granulado que se forma está constituido por cristales de, por ejemplo, lactosa, aislados (o eventualmente aglomerados entre sí mediante la solución de pulverización), y de partículas de principio activo y de PVP adheridas a la superficie de los cristales. El granulado podría incluso estar constituido por cristales revestidos aglomerados entre sí, o incluso con un aglomerado de ese tipo revestido de nuevo.

Las composiciones según la invención pueden ser también preparadas mediante otros procedimientos, por ejemplo por pulverización de la solución de principio activo micronizado sobre el soporte inerte hidrosoluble. Los granulados así obtenidos pueden ser, si se desea, recubiertos con una capa externa o compactada en comprimidos, o formar aglomerados.

35 La o las capa(s) externa(s) se aplicará(n) mediante técnicas de revestimiento convencionales, tal como por revestimiento en una cuba o en lecho fluidizado.

Cuando el granulado obtenido (posteriormente revestido o no) se compacta para formar comprimidos, esta etapa puede ser llevada a cabo mediante cualquier técnica convencional apropiada, por ejemplo en una máquina de comprimir alternativa o rotativa.

40 El producto de partida que importa es la suspensión de principio activo. Esta suspensión se prepara mediante la puesta en suspensión del principio activo micronizado en una solución, que comprende el polímero hidrófilo y eventualmente un agente tensioactivo en solución en un solvente. Si se utiliza un tensioactivo, éste se pone en solución en el solvente (copa de vidrio + agitador magnético o agitador de palas). A continuación, el polímero hidrófilo (PVP) se dispersa bajo agitación en la solución anteriormente obtenida. Según sea la solubilidad del

45 polímero, éste se disuelve en la solución o forma un gel o una suspensión más o menos espesa(a). Bajo agitación siempre, el principio activo micronizado se dispersa a modo de lluvia en la solución o suspensión anterior para formar una suspensión homogénea. Se puede invertir el orden de estas etapas. El solvente utilizado puede ser acuoso u orgánico (por ejemplo, etanol). Se utiliza, por ejemplo, agua desmineralizada. La concentración de principio activo en la suspensión es de 1 a 40% en peso, con preferencia de 10 a 25%. La concentración de polímero hidrófilo

50 en la suspensión es de 5 a 40% en peso, con preferencia de 10 a 25%. La concentración de tensioactivo en la suspensión es de 0 a 10% en peso, con preferencia inferior a 5%.

La invención tiene también por objeto esta nueva suspensión.

Sin pretender estar vinculados a ninguna teoría, la solicitante piensa que este nuevo procedimiento, mediante la

utilización de una suspensión del principio activo micronizado en una solución de polímero hidrófilo, permite la obtención de una composición nueva en la que el principio activo está en forma no reaglomerada.

Los ejemplos que siguen ilustran la invención sin limitarla.

**Ejemplo 1: Preparación de una composición farmacéutica de fenofibrato según la invención**

- 5 Se prepara una composición que contiene tanto el elemento a) de fenofibrato micronizado, como Plasdone®, Capsulac® y lauril sulfato de sodio.

El fenofibrato micronizado presenta un tamaño de partícula de alrededor de 5 µm, medido con la ayuda de un contador Coulter.

- 10 El Plasdone X25® corresponde a una polivinilpirrolidona PVP ISP y el Capsulac 60® (MEGGLE) corresponde a una lactosa monohidrato de cristales gruesos (tamaño de partículas entre 100 y 400 µm).

- 15 El lauril sulfato de sodio (7 g) se disuelve en agua (agua desmineralizada, 1.750 g), y el fenofibrato micronizado (350 g) se pone en suspensión en la mezcla obtenida (por ejemplo, con la ayuda de un agitador de hélice a 300 vueltas/minuto durante 10 minutos, y después con la ayuda de un agitador Ultra Turrax a 10.000 vueltas/minuto, durante 10 minutos. Se añade a continuación, bajo agitación, la PVP (350 g), continuando la agitación (agitador de hélice) hasta la disolución de esta última (30 minutos). El conjunto se pasa por un tamiz (tamaño de 350 µ) para eliminar eventuales aglomerados.

Por separado, la lactosa (400 g) se pone en suspensión en un granulador de lecho de aire fluidizado (tipo Glatt® GPCG1 – Top Spray o equivalente), y se lleva a una temperatura de 40 °C.

- 20 La suspensión de fenofibrato se pulveriza sobre la lactosa. Esta etapa se realiza en las condiciones siguientes: presión de pulverización, 2,1 bares; caudal de aire, 70 m<sup>3</sup>/hora; temperatura de llegada del aire, 45 °C; temperatura de salida del aire, 33 °C; temperatura del producto, 34 °C; duración de la pulverización, 3 h.

El granulado así obtenido puede disponerse en cápsulas o ser transformado en comprimidos. Se puede utilizar cualquier técnica convencional de preparación de tales formulaciones galénicas.

- 25 Para la transformación en comprimidos, se añaden a 191 g de granulados obtenidos (por ejemplo, con la ayuda de un mezclador tipo mezclador-amasador, mezclador planetario, o mezclador por retorno), la fase externa que presenta la siguiente composición:

- 56 g de Polyplasdone XL® (polivinilpirrolidona reticulada, ISP, tal como la descrita en la farmacopea US "USP . NF", bajo el nombre de crospovidona, PM medio > 1.000.000;
- 88 g de Avicel® PH200 (celulosa microcristalina);
- 30 - 3,5 g de estearil fumarato de sodio (Mendell, U.S.A.), y
- 2 g de Aerosil® 200 (sílice coloidal).

La polivinilpirrolidona reticulada, la celulosa microcristalina, el estearil fumarato de sodio y la sílice coloidal, son agentes respectivamente de desintegración, ligantes, lubricantes y de circulación.

- 35 La obtención del comprimido puede efectuarse en una máquina de comprimir alternativa (por ejemplo, Korsch EKO) o rotativa (por ejemplo, Fette Perfecta 2).

Se obtiene así comprimidos que presentan la composición siguiente, expresada en mg:

- elemento (a):
 

Fenofibrato micronizado	100,0
PVP	100,0
40 Lactosa	114,3
Lauril sulfato de sodio	2,0
- fase (o capa) externa:
 

PVP reticulada	92,7
Celulosa microcristalina	145,7
45 Estearil fumarato de sodio	5,8
Sílice coloidal	3,3

**Ejemplo 2: Disolución de una composición según la invención y de una composición según la técnica anterior**

**a) Medio de disolución y protocolo para la medición de la disolución**

5 Se busca un medio de disolución que sea discriminante, es decir, que dos productos que tienen perfiles de disolución muy diferentes en el jugo gástrico, presentarán curvas de disolución muy diferentes.

Se utiliza, a este fin, un medio acuoso que contiene un tensioactivo, a saber, el Polisorbato 80 (mono oleato de sorbitano polioxietileno). Este tensioactivo, que se encuentra fácilmente disponible en diversos proveedores, constituye el objeto de una monografía en las farmacopeas, y es fácil de utilizar (producto líquido soluble en agua). Otros tensioactivos como el lauril sulfato de sodio pueden ser asimismo utilizados.

10 Se utiliza el método de paleta giratoria (Farmacopea Europea) en las condiciones siguientes: volumen del medio, 1.200 ml; temperatura del medio, 37 °C; velocidad de rotación de la paleta, 75 vueltas/minuto; toma de muestras, cada 2,5 minutos. La determinación de la cantidad disuelta se realiza por espectrofotometría. Los ensayos se repiten por 6 veces.

**b) Resultados**

15 La composición según la invención consiste en dos comprimidos dosificados a razón de 100 mg de fenofibrato aproximadamente, preparados según el ejemplo 1.

20 La composición según la técnica anterior es Lipanthyl® 200 M de Laboratoires Fournier, dosificada en 200 mg de fenofibrato (correspondiente a cápsulas de 200 mg de fenofibrato co-micronizado con lauril sulfato de sodio, y que incluye lactosa, almidón pre-gelatinizado de la polivinilpirrolidona reticulada, y estearato de magnesio, conforme a las enseñanzas de la Patente EP-A-0 330 532.

Los resultados obtenidos se han representado gráficamente en la Figura 1, en la que se ha indicado el porcentaje de disolución y, entre paréntesis, la variación tipo observada.

Estos resultados muestran claramente que las composiciones según la presente invención presentan un perfil de disolución netamente superior al de las composiciones según la técnica anterior.

25 Estos resultados muestran también claramente que con las composiciones según la invención, la separación tipo observada es netamente más débil que con las composiciones según la técnica anterior.

**Ejemplo 3: Estudio de la biodisponibilidad de las composiciones según la presente invención y de las composiciones según la técnica anterior**

Se ha llevado a cabo un ensayo de biodisponibilidad sobre voluntarios sanos.

30 Las composiciones probadas son las siguientes:

- composición según la invención: cápsulas que contienen los granulados preparados según el ejemplo 1, y dosificadas a razón de 200 mg de fenofibrato;
- primera composición según la técnica anterior: Lipanthyl® 200 M de Laboratoires Fournier, dosificada en 200 mg de fenofibrato, idéntica a la del ejemplo anterior;
- 35 - segunda composición según la técnica anterior: Secalip® en cápsulas (300 mg de fenofibrato en forma de 3 cápsulas de 100 mg).

40 El estudio se ha realizado sobre 6 voluntarios sanos que han recibido una dosis única de fenofibrato, con un período de reposo de 6 días como mínimo entre administraciones. Las muestras para análisis farmacocinético se han recogido tras cada administración en tiempos de: 0,5 h; 1 h; 2 h; 3 h; 4 h; 5 h; 6 h; 8 h; 10 h; 12 h; 24 h; 36 h; 48 h; 72 h, y 96 h después de la toma del medicamento. Se midió el índice de ácido fenofibrato en el plasma en relación con cada muestra. Los resultados obtenidos se proporcionan en la Tabla 1 que sigue.

TABLA 1

Producto	Dosis (mg)	C <sub>máx</sub> (µg/ml)	t <sub>máx</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC 0-t µg·h/ml	AUC 0-∞ µg·h/ml
Invención	200	5,4	6	23	148	162
Secalip® 100	3 x 100	1,1	25	39	53	56
Lipanthyl® 200M	200	1,6	8,3	41	71	92

C<sub>máx</sub>: Concentración plasmática máxima  
 t<sub>máx</sub>: tiempo necesario para alcanzar la C<sub>máx</sub>  
 t<sub>1/2</sub>: Semi-vida plasmática  
 AUC 0-t: Área bajo la curva de 0 a t  
 5 AUC 0-∞: Área bajo la curva de 0 al ∞

Estos resultados muestran claramente que las composiciones según la presente invención, presentan un perfil de disolución mejorado con relación a las composiciones de la técnica anterior, y conducen a una biodisponibilidad del principio activo que es netamente superior a la obtenida en el caso de las composiciones según la técnica anterior.

10 **Ejemplo 4: Comparación del perfil de disolución de las composiciones según la invención con el de los productos que se encuentran actualmente en el mercado alemán**

En el mercado alemán se encuentran formulaciones de fenofibrato de acción inmediata o de acción prolongada. Como en Francia, las formas de 100 & 300 mg (convencionales) coexisten con las formas de 67 y 200 mg (de biodisponibilidad mejorada, según las enseñanzas de la Patente EP-A-0 330 532). Estos productos son los siguientes:

- 15
- Fenofibrato – Ratiopharm; Ratiopharm – Ulm; Cápsulas; Composición: Fenofibrato 100 mg Excipientes: Lactosa, almidón de maíz, estearato de magnesio, colorante E 171, gelatina.
  - Durafenat; Durachemie – Wolfrathausen; Cápsulas; Composición: Fenofibrato 100 mg; Excipientes: Lactosa, almidón de maíz, estearato de magnesio, colorante E 171, gelatina.
  - 20 • Normalip pro; Knoll – Ludwigshaffen; Cápsulas; Composición: Fenofibrato 200 mg; Excipientes: Crospovidona, gelatina, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, almidón de maíz, lauril sulfato de sodio, colorantes E 132 y E 171.

Se efectúa una comparación entre:

- el comprimido según la invención, tal y como se ha preparado según el ejemplo 1 (2 x 100 mg);
- el Normalip pro® (200 mg);
- 25 - el Lipanthyl® 200 M (200 mg) (según el ejemplo anterior);
- el Fenofibrato Ratiopharm® (2 x 100 mg);
- el Durafenat® (2 x 100 mg).

Las pruebas se llevan a cabo en las mismas condiciones que en los ejemplos anteriores. Los resultados se han recogido en la Figura 2.

30 Estos resultados muestran claramente que las composiciones según la invención presentan una disolución netamente mejorada con relación a las composiciones según la técnica anterior.

35

40

## REIVINDICACIONES

- 5 1.- Composición de fenofibrato que presenta una disolución de al menos un 10% en 5 minutos, 20% en 10 minutos, 50% en 20 minutos y 75% en 30 minutos, medida conforme al método de la paleta giratoria a 75 vueltas/minuto según la Farmacopea Europea, en un medio de disolución constituido por 1.200 ml de agua a la que se ha añadido un 2% en peso de polisorbato 80, o por 1.000 ml de agua a la que se ha añadido lauril sulfato de sodio 0,025 molar.
- 2.- Composición según la reivindicación 1, que presenta una disolución de al menos un 18,9% en 5 minutos, al menos un 67,1% en 10 minutos, al menos un 89,7% en 20 minutos, y al menos un 95,9% en 30 minutos.
- 10 3.- Composición según la reivindicación 1, con una disolución de hasta un 18,9% en 5 minutos, hasta un 67,1% en 10 minutos, hasta un 89,7% en 20 minutos, y hasta un 95,9% en 30 minutos.
- 4.- Composición según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el medio de disolución está constituido por 1.200 ml de agua a la que se ha añadido un 2% en peso de polisorbato 80.
- 5.- Composición según una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que los valores de disolución han sido obtenidos para una composición que contiene 200 mg de fenofibrato.
- 15 6.- Composición según una de las reivindicaciones 1 a 5, en forma de comprimido.
- 7.- Composición según una de las reivindicaciones 1 a 5, en forma de granulados dentro de una cápsula.
- 8.- Composición según una de las reivindicaciones 1 a 7, que contiene una dosis diaria inferior a 200 mg de fenofibrato.
- 9.- Composición según una de las reivindicaciones 1 a 8, que corresponde a una única toma por día.
- 20 10.- Composición según una de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el fenofibrato está micronizado.
- 11.- Composición según una de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende un polímero hidrófilo.
- 12.- Composición según la reivindicación 11, en la que el polímero hidrófilo es la polivinilpirrolidona, con preferencia la que presenta un peso molecular comprendido entre 10.000 y 100.000.
- 25 13.- Composición según una de las reivindicaciones 10 a 12, en la que el polímero hidrófilo representa al menos un 20% en peso, con preferencia desde un 20% hasta un 60% en peso.
- 14.- Composición según una de las reivindicaciones 10 a 13, en la que la relación ponderal de fenofibrato/polímero hidrófilo está comprendida entre 1/10 y 4/1, con preferencia entre 1/2 y 2/1.

30

35

40

FIGURA 1

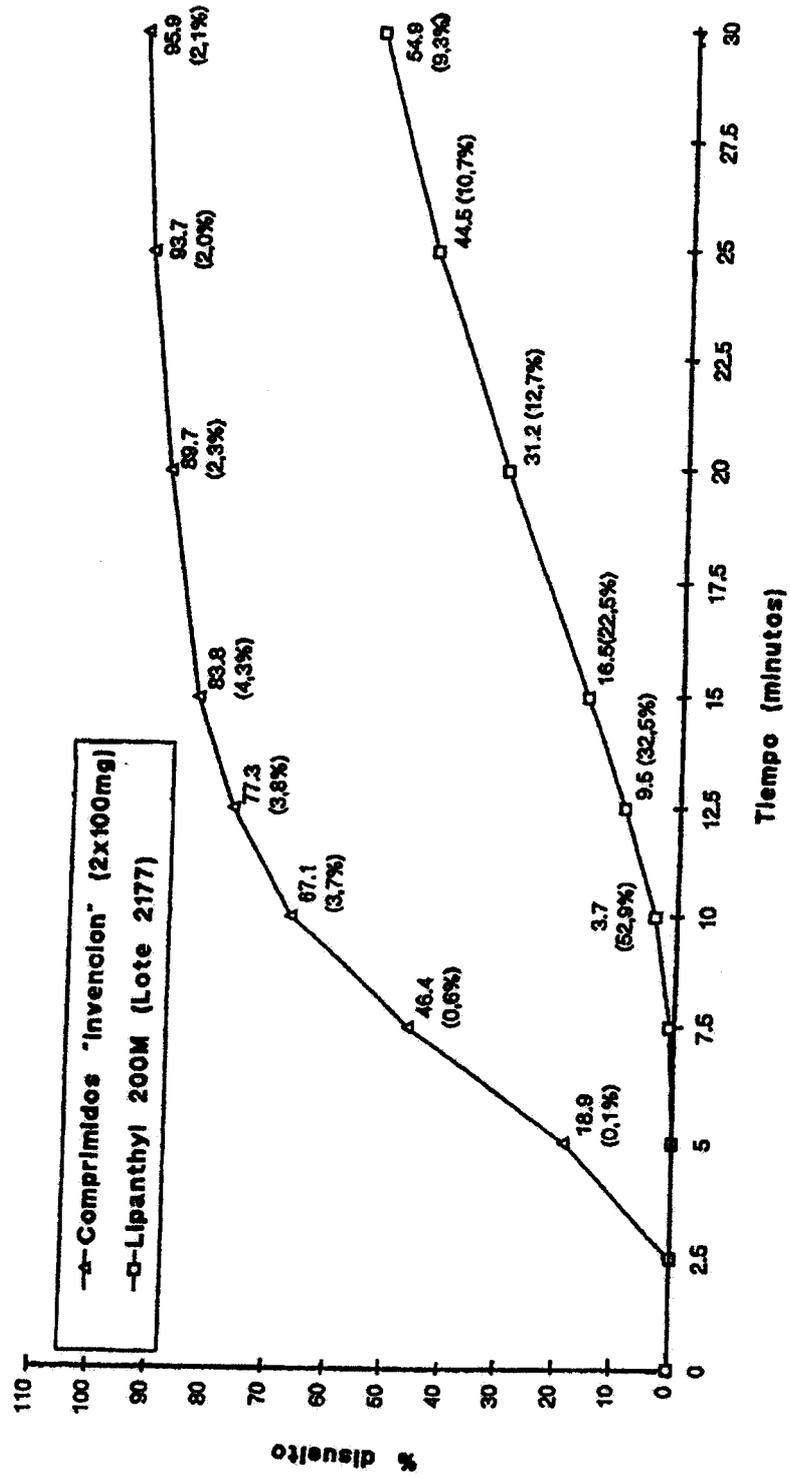


FIGURA 2

