

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 109**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.12.2009 PCT/EP2009/067915**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.07.2010 WO10081623**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.12.2009 E 09804194 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2381927**

54 Título: **Formulación farmacéutica de fenofibrato nanonizado**

30 Prioridad:

24.12.2008 FR 0859064

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

29.03.2017

73 Titular/es:

**ETHYPHARM (100.0%)
194 Bureaux de la Colline Bâtiment D
92210 Saint-Cloud, FR**

72 Inventor/es:

**HERRY, CATHERINE y
OURY, PASCAL**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 607 109 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

Formulación farmacéutica de fenofibrato nanonizado.

5 La presente invención tiene por objeto una nueva composición farmacéutica que contiene fenofibrato así como un procedimiento de preparación de una suspensión acuosa que contiene fenofibrato y/o ácido fenofíbrico.

10 El fenofibrato, también conocido como 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metil-propanoato de 1-metiletilo, es un agente regulador de lípidos. Tiene un peso molecular de 360.83 g/mol y un punto de fusión en el estado cristalino comprendido entre 79°C y 82°C.

15 El fenofibrato se recomienda en el tratamiento de la hiperlipidemia endógena en adultos, la hipercolesterolemia y en la hipertrigliceridemia. Un tratamiento de 300 mg a 400 mg de fenofibrato al día permite una reducción del 20% al 25% de la colesterolemia y una reducción del 40% al 50% de la trigliceridemia.

20 El principal metabolito plasmático del fenofibrato es el ácido fenofíbrico, que es la forma activa del fenofibrato. El punto de fusión del ácido fenofíbrico en estado cristalino está entre 179°C y 183°C. La vida media para eliminación en el plasma del ácido fenofíbrico es de aproximadamente 20 horas. Su concentración plasmática máxima se alcanza, en promedio, cinco horas después de la ingestión del fármaco. La concentración media plasmática es de aproximadamente 15 µg/ml para una dosis de 300 mg de fenofibrato al día. Este nivel se mantiene estable durante todo el tratamiento.

25 El fenofibrato es un principio activo muy poco soluble en agua cuya absorción en el tracto digestivo es limitada. Un aumento de su solubilidad o en su porcentaje de solubilización resulta en una mejor absorción digestiva.

30 Debido a esta baja afinidad por el agua y a su naturaleza hidrófoba, el fenofibrato se absorbe mejor después de la ingestión de alimentos en comparación con las condiciones de ayuno. Este fenómeno se denomina el "efecto alimenticio" ("food effect"). Es particularmente importante cuando la absorción del fenofibrato junto con una comida rica en grasas se compara con la absorción del fenofibrato en condiciones de ayuno.

35 La principal desventaja del "efecto alimenticio" es que la dieta del paciente debe controlarse durante el tratamiento. Por otra parte, ya que el fenofibrato se absorbe mejor con una comida rica en grasas, generalmente se toma después de una comida rica en grasas, lo cual es incompatible con un tratamiento para la hiperlipidemia, hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia.

40 Diversos enfoques se han explorado con el fin de aumentar el porcentaje de solubilización del fenofibrato: la micronización del principio activo, la adición de un tensioactivo, la comicronización del fenofibrato con un tensioactivo y la submicronización del fenofibrato.

45 La patente EP 256 933 describe gránulos de fenofibrato, en los que el fenofibrato se microniza con el fin de aumentar su biodisponibilidad. Las micropartículas de fenofibrato cristalinas son de menos de 50 µm de tamaño. El aglutinante utilizado es la polivinilpirrolidona. El documento sugiere otros tipos de aglutinante, tales como polímeros metacrílicos, derivados de celulosa y polietilenglicoles. Los gránulos descritos en los ejemplos del documento EP 256 933 se obtienen mediante un procedimiento que utiliza solventes orgánicos.

50 La patente EP 330 532 propone mejorar la biodisponibilidad del fenofibrato al comicronizarlo con un tensioactivo, tal como lauril sulfato de sodio. El comicronizado se granula entonces por granulación húmeda con el fin de mejorar las capacidades de flujo del polvo y para facilitar la transformación en cápsulas de gelatina. Esta comicronización permite un aumento significativo en la biodisponibilidad en comparación con el uso del fenofibrato descrito en el documento EP 256 933. Los gránulos descritos en el documento EP 330 532 contienen polivinilpirrolidona como aglutinante.

55 Esta patente muestra que la comicronización del fenofibrato con un tensioactivo sólido mejora significativamente la biodisponibilidad del fenofibrato en comparación con el uso de un tensioactivo, de la micronización o de la combinación de un tensioactivo y de fenofibrato micronizado.

60 La patente WO98/31361 propone mejorar la biodisponibilidad del fenofibrato al unirse a un fenofibrato micronizado con soporte inerte hidrodispersable, un polímero hidrófilo y, opcionalmente, un tensioactivo. El polímero hidrófilo, identificado como la polivinilpirrolidona, representa por lo menos 20% en peso de la composición descrita anteriormente.

65 Este procedimiento permite aumentar el porcentaje de disolución del fenofibrato y también su biodisponibilidad. Sin embargo, el procedimiento de preparación de esa patente no es del todo satisfactorio, ya que requiere el uso de una cantidad considerable de PVP y de los otros excipientes. El ejemplo presentado en la presente solicitud de patente se refiere a una composición que contiene sólo 17,7% de fenofibrato expresado como una relación de masa. Esta relación baja de masa para el fenofibrato conduce a una forma final que es muy grande en tamaño, lo que dificulta la

administración de la dosis deseada de fenofibrato, o la administración de dos comprimidos.

Las solicitudes WO2004/041250 y US2008/138424 se refieren a las composiciones de fibrato que comprenden unas partículas de fibrato de tamaño submicrónico medio inferior a 2000 nm.

5 La nanonización de fenofibrato permite mejorar aún más su perfil de disolución. Sin embargo, varios inconvenientes son resultado de esta disminución en tamaño. Las partículas nanonizadas no son estables y tienden a aglomerarse. Además, la molienda a dimensiones nanométricas tiene un alto riesgo de cambiar la forma cristalina del principio activo, de una forma polimórfica a una forma amorfa. Sin embargo, la forma amorfa es menos estable que la forma
10 cristalina y se convertirá en la forma cristalina con el paso del tiempo, con un impacto potencial sobre el comportamiento de disolución en los seres humanos.

15 Se descubrió en el contexto de la presente invención que las condiciones de molido en húmedo, que permiten la producción de fenofibrato nanonizado, pueden optimizarse con el fin de mantener el fenofibrato en forma cristalina durante la molienda y obtener una mayor biodisponibilidad y estabilidad, preservando simultáneamente la ausencia del "efecto alimenticio".

20 La presente invención tiene así por objeto un procedimiento de preparación de una suspensión acuosa que contiene fenofibrato y/o ácido fenofíbrico en suspensión, un derivado celulósico como un adyuvante de solubilización y un tensioactivo, estando el fenofibrato y/o el ácido fenofíbrico en forma cristalina con puntos de fusión de calorimetría diferencial de barrido (DSC) respectivamente de 79°C a 82°C y 179°C a 183°C y el tamaño medio de partícula (D(50)) del fenofibrato y/o del ácido fenofíbrico es inferior a 250 nm, preferentemente 180 nm. La calorimetría diferencial de barrido se utiliza para caracterizar los puntos de fusión o cristalización de sólidos cristalinos, o las temperaturas de transición a estado vítreo de sólidos amorfos.

25 Preferentemente, la suspensión acuosa obtenida mediante el procedimiento según la invención comprende fenofibrato o ácido fenofíbrico.

30 Preferentemente, 90% de las partículas (D(90)) tiene un tamaño inferior a 500 nm, preferentemente 400 nm. El tamaño de las partículas está determinado por granulometría con difracción láser o de dispersión de luz.

Ventajosamente, la suspensión obtenida mediante el procedimiento según la invención comprende además un fosfolípido, preferentemente lecitina de soja.

35 La adición de un fosfolípido a la suspensión mejora la estabilidad de la suspensión. Con el tiempo, la suspensión se sedimenta. En ausencia de fosfolípidos, su suspensión después de la agitación es difícil o incluso imposible: la fase sólida de la suspensión forma una torta que es difícil de dispersar. Cuando un fosfolípido se añade a la suspensión, la agitación simple permite suspender la fase sólida. El fosfolípido también tiene la ventaja de permitir la formación de micelas en el agua, promoviendo la disponibilidad del fenofibrato para su absorción.

40 Ventajosamente, la proporción de fosfolípido en la suspensión obtenida mediante el procedimiento de la invención se encuentra entre 0,25% y 10%, preferentemente entre 0,3% y 5%, más preferentemente entre 0,5% y 1% en peso de la suspensión.

45 Ventajosamente, la proporción total del fenofibrato y el ácido fenofíbrico en la suspensión obtenida mediante el procedimiento según la invención se encuentra entre 10% y 20%, preferentemente entre 12% y 17% en peso de la suspensión.

50 El derivado celulósico aglutinante representa entre 0,1% y 10%, preferentemente entre 1% y 5% en peso de la composición.

Ventajosamente, el derivado celulósico es la hidroxipropilmetilcelulosa.

55 Preferentemente se selecciona la hidroxipropilmetilcelulosa, cuya viscosidad aparente está entre 3 mPa.s (cP) y 15 mPa.s (cP), y aún más preferentemente entre 3 mPa.s (cP) y 6 mPa.s (cP), como por ejemplo Pharmacoat 603[®].

El tensioactivo se selecciona de tensioactivos que son sólidos o líquidos a temperatura ambiente, por ejemplo lauril sulfato de sodio, Polysorbate 80 o Montane 20, preferentemente lauril sulfato de sodio.

60 La relación entre el fenofibrato y/o el ácido fenofíbrico/HPMC está preferentemente comprendida entre 5:1 y 15:1.

El agente tensioactivo representa entre 0,1% y 3%, preferentemente entre 0,3% y 1%, en peso con relación al peso de la suspensión.

65 La suspensión obtenida mediante el procedimiento según la invención también puede contener por lo menos un excipiente como agentes antiespumantes, por ejemplo dimeticona y simeticona.

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar la suspensión de la invención, que comprende las etapas siguientes:

- 5 (a) mezclar una parte de la proporción del derivado celulósico en la suspensión, el tensioactivo y, opcionalmente, el fosfolípido con agua bajo agitación hasta su completa dispersión;
- (b) añadir el fenofibrato y/o el ácido fenofíbrico a la mezcla obtenida en la etapa anterior bajo agitación hasta su completa dispersión, a continuación;
- 10 (c) moler la mezcla obtenida en la etapa anterior en presencia de esferas con una potencia suficiente para alcanzar una granulometría media de fenofibrato (D(50)) de menos de 250 nm;
- (d) opcionalmente, homogeneizar la suspensión molida obtenida en la etapa anterior;
- 15 (e) ajustar la cantidad de derivado celulósico y, opcionalmente, de agua.

Este procedimiento para preparar la suspensión, que consiste en agregar parte del derivado celulósico antes de la molienda y el resto después de la molienda es ventajoso. De hecho, hace que sea posible limitar la viscosidad de la suspensión y mejorar la eficacia de la molienda.

La proporción de derivado celulósico mezclado en la etapa (a) convenientemente está entre 20% y 40%, preferentemente próximo a 30%, de la cantidad del derivado celulósico en la suspensión final.

25 La etapa (a) puede desglosarse en una etapa de adición del derivado celulósico y agitación hasta su completa disolución, una etapa de adición del tensioactivo y agitación hasta su completa disolución y, opcionalmente, una etapa de adición del fosfolípido y agitación hasta su completa dispersión. Estas etapas pueden darse en cualquier orden. Preferentemente, el derivado celulósico se añade antes que el tensioactivo.

30 La molienda se lleva a cabo en presencia de esferas. Preferentemente son de polímero, de manera ventajosa de poliestireno o de zirconio y/ u óxido de itrio. Su diámetro está comprendido entre 0,1 mm y 0,8 mm, preferentemente entre 0,2 mm y 0,6 mm.

35 La cámara del molino se llena al menos a un 70% de capacidad con las esferas, preferentemente al menos a 80% de su capacidad. La temperatura del producto durante la molienda se mantiene por debajo de 35°C, preferentemente de 30°C. Ventajosamente, la distribución de tamaño de partículas se mide mediante difracción láser o dispersión de luz cada hora y la molienda se detiene cuando el diámetro ya no se reduce más.

40 El procedimiento de preparación de la suspensión de la invención puede comprender una o más etapas de adición de un agente antiespumante, ventajosamente dimeticona y/o simeticona. Estas etapas pueden producirse antes o después de la molienda. Preferentemente, al menos una etapa de adición del agente antiespumante se lleva a cabo antes de la molienda para limitar o evitar la formación de espuma durante la molienda.

45 La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de microgránulos o gránulos de fenofibrato y/o ácido fenofíbrico que comprende una o más capas de la suspensión obtenida mediante el procedimiento según la invención, ventajosamente dos capas.

Preferentemente, los microgránulos o gránulos según la invención comprenden fenofibrato o ácido fenofíbrico.

50 Los microgránulos son soportes esféricos sobre los que se puede pulverizar una suspensión activa. Pueden ser de cualquier naturaleza química y preferentemente contienen azúcar y almidón, la celulosa, o aluminosilicato del magnesio.

55 Los gránulos son partículas de forma más o menos irregular obtenidos por la pulverización de un principio activo en un excipiente en un estado de polvo más o menos fino o mediante un procedimiento de granulación en húmedo.

Según una primera variante, los microgránulos o gránulos de fenofibrato y/o ácido fenofíbrico de la invención se preparan para una o más concentraciones, dos de manera ventajosa, de la suspensión obtenida mediante el procedimiento de la invención sobre elementos neutros.

60 Los microgránulos neutros tienen una granulometría comprendida de entre 200 micras y 1000 micras, preferentemente entre 400 micras y 600 micras.

65 El montaje se lleva a cabo en una bandeja recubierta con azúcar, en una bandeja de revestimiento perforada o en un lecho fluidizado, preferentemente en un lecho fluidizado.

El montaje en microgránulos neutros puede llevarse a cabo al pulverizar una suspensión acuosa de la invención.

Los microgránulos de la invención montados sobre elementos neutros son especialmente adecuados para la preparación de cápsulas.

5 Los microgránulos de la invención montados sobre elementos neutros comprenden ventajosamente una etapa de revestimiento después de las etapas de montaje y preferentemente una etapa de lubricación después de la etapa de revestimiento.

10 La capa de revestimiento preferentemente consiste en un derivado celulósico, convenientemente HPMC. La proporción de derivado celulósico para revestimiento en la composición de recubrimiento es de por lo menos 3%.

El lubricante preferido es el talco.

15 De acuerdo con una segunda variante, los gránulos de fenofibrato y/o ácido fenofibrato de la invención son preparados por montaje sobre unos gránulos de excipiente.

Los excipientes adecuados incluyen azúcares, preferentemente lactosa y celulosa microcristalina, por ejemplo Avicel PH200.

20 Los excipientes utilizados son preferentemente excipientes conocidos por los expertos en la materia con buenas propiedades de compresión, a saber excipientes utilizados para preparar gránulos destinados a ser comprimidos.

25 La segunda variante de la preparación de gránulos de fenofibrato y/o ácido fenofibrato de la invención es apropiada especialmente para la preparación de gránulos destinados a la elaboración de comprimidos.

Otro objeto de la invención se refiere a microgránulos o gránulos de fenofibrato y/o ácido fenofibrato que se pueden obtener por el procedimiento de preparación de microgránulos o gránulos de fenofibrato y/o ácido fenofibrato de la invención.

30 Los microgránulos o gránulos de fenofibrato y/o ácido fenofibrato de la invención comprenden ventajosamente entre 1% y 10%, preferentemente entre 3% y 6%, en peso de fosfolípidos.

35 Los microgránulos o gránulos de fenofibrato y/o ácido fenofibrato de la invención comprenden ventajosamente más de 60% en peso de fenofibrato.

Los microgránulos o gránulos de fenofibrato y/o ácido fenofibrato de la invención comprenden ventajosamente entre 1% y 10%, preferentemente entre 3% y 5%, en peso de tensioactivo.

40 Los microgránulos o gránulos de fenofibrato y/o ácido fenofibrato de la invención comprenden ventajosamente entre 7% y 20%, preferentemente entre 10% y 15%, en peso de derivado celulósico, ventajosamente de hidroxipropilmetilcelulosa, como un aglutinante y un adyuvante de solubilización.

45 Los microgránulos o gránulos de fenofibrato y/o ácido fenofibrato de la invención comprenden ventajosamente entre 0% y 5%, preferentemente entre 1% y 3%, en peso de lubricante.

Los microgránulos o gránulos de fenofibrato y/o ácido fenofibrato de la invención comprenden ventajosamente entre 0% y 7%, preferentemente entre 0% y 3%, en peso de agente antiespumante.

50 Los microgránulos de fenofibrato y/o ácido fenofibrato de la invención comprenden ventajosamente, del interior hacia el exterior:

- un núcleo compuesto por un elemento neutro,
- dos capas de recubrimiento constituidas por la suspensión de la invención,
- 55 - una capa de revestimiento, que comprende ventajosamente HPMC,
- una capa de lubricante, que comprende ventajosamente talco.

Los microgránulos de fenofibrato y/o ácido fenofibrato comprenden ventajosamente, del interior hacia el exterior:

- 60 - un núcleo compuesto de un excipiente, convenientemente lactosa directamente compresible como, por ejemplo, lactosa DCL21,
- una capa de recubrimiento compuesta por la suspensión de la invención.

65 Otro objeto de la invención se refiere a una formulación farmacéutica unitaria sólida que comprende los microgránulos o gránulos de fenofibrato y/o ácido fenofibrato de la invención.

Preferentemente, la formulación farmacéutica unitaria sólida de la invención comprende los microgránulos o gránulos de ácido fenofibrato o fenofibrato de la invención.

5 La formulación farmacéutica de la invención comprende ventajosamente los microgránulos o gránulos de fenofibrato de la invención en una cantidad equivalente a una dosis de fenofibrato entre 20 mg y 200 mg, preferentemente entre 110 mg y 145 mg, todavía más preferentemente 110 mg y 120 mg o de 30 mg y 40 mg, por ejemplo igual a 115 mg, 120 mg, 130 mg o 145 mg.

10 La formulación farmacéutica de la invención que comprende los microgránulos o gránulos de fenofibrato de la invención presenta ventajosamente los parámetros farmacocinéticos siguientes:

- (a) AUC_{∞} entre 105000 y 180000 ng h/ml, y
- (b) C_{max} entre 6500 y 12000 ng/ml,

15 con C_{max} que significa la concentración plasmática máxima expresada en ng/ml, y AUC_{∞} significa el área bajo la curva de 0 al infinito, expresada en ng h/ml.

20 La formulación farmacéutica de la invención comprende ventajosamente los microgránulos o gránulos de ácido fenofibrato de la invención en una cantidad equivalente a una dosis de ácido fenofibrato entre 18 mg y 180 mg, preferentemente igual a 135 mg.

La formulación farmacéutica de la invención se proporciona en forma de cápsulas, de comprimidos bucodispersables o de comprimidos.

25 Para la forma de cápsula, los microgránulos de fenofibrato y/o ácido fenofibrato se preparan de acuerdo a la primera variante. La suspensión de la invención se forma en capas sobre elementos neutros, en una o más capas, y a continuación los microgránulos se recubren con una capa externa de revestimiento antes de su lubricación.

30 Para la forma comprimida, los gránulos de fenofibrato y/o ácido fenofibrato de la invención son preparados de acuerdo con la segunda variante. La suspensión según la invención se concentra sobre gránulos de excipiente y los gránulos se mezclan con adyuvantes de compresión como desintegrantes, diluyentes, aglutinantes y lubricantes.

35 Entre los agentes de desintegración, son preferidos los derivados reticulados de carboximetilcelulosa, derivados de polivinilpirrolidona y derivados de almidón.

De entre los diluyentes, se encuentran los azúcares, preferentemente lactosa y derivados de celulosa, en particular, la celulosa microcristalina.

40 Entre los lubricantes, se prefieren el estearato de magnesio y estearilfumarato de sodio.

Otro objeto de la invención se refiere a una formulación farmacéutica de fenofibrato y/o ácido fenofibrato de la invención para el tratamiento de la hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia o hiperlipidemia.

45 Ventajosamente, dicho tratamiento tiene el mismo perfil farmacocinético del fenofibrato y/o del ácido fenofibrato tanto si el paciente ha consumido una comida rica en grasas o ha ayunado.

50 Otro objeto de la invención se refiere a la utilización de los microgránulos o gránulos de la invención para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia o hiperlipidemia.

Figuras

55 La figura 1 representa el perfil de disolución de los lotes de tres concentraciones (D05274) y dos concentraciones (D05291) de la formulación del ejemplo 2C.

La figura 2 representa el perfil de disolución de dos concentraciones en función del tiempo en minutos, donde la temperatura de molienda es inferior a 30 °C (ejemplo 2D).

60 La figura 3 representa el perfil de disolución de las cápsulas de ejemplo 2E (D05300) frente a Antara[®] y Tricor[®].

La figura 4 muestra los difractogramas de fenofibrato (en la parte superior), de lactosa anhidra (en el centro) y de gránulos concentrados en lactosa anhidra (en la parte inferior) (ejemplo 3).

65 La figura 5 muestra los difractogramas de los gránulos (parte superior), y de dos lotes de comprimidos (en el centro y en la parte inferior). Todos los picos de los comprimidos pueden ser atribuidos al fenofibrato o a la lactosa anhidra.

De este modo, no contienen una fase amorfa de fenofibrato (ejemplo 3).

La figura 6 muestra la evolución del diámetro medio de las partículas de fenofibrato medidas en nm (escala izquierda) en función de la viscosidad (escala derecha) medido en cP y de tiempo en minutos (eje X) (ejemplo 1).

La figura 7 muestra el perfil de liberación *in vivo* de una formulación de fenofibrato nanonizado en forma de cápsula que comprende 0.3% de lecitina de soja en la suspensión (ejemplo 4).

La figura 8 muestra el perfil de liberación *in vivo* de comprimidos de 145 mg del fenofibrato nanonizado de la invención (PRUEBA) y del Lipanthyl® (REFERENCIA) en sujetos en ayuno.

La figura 9 muestra el perfil de liberación *in vivo* de comprimidos de 145 mg del fenofibrato nanonizado de la invención (PRUEBA) y del Lipidil EZ® (REFERENCIA) en sujetos en ayuno.

La invención se ilustra de una manera no limitativa en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Preparación de una suspensión de fenofibrato nanonizado

La fórmula de la suspensión es la siguiente:

Lote	Masa del lote (g)	Fórmula centesimal
Fenofibrato	437,3	17,49
HPMC	82,7	3,31
35% dimeticona	4,8	0,19
30% simeticona	0,8	0,03
Lauril sulfato de sodio	22,3	0,89
Agua purificada	1952,2	78,08
Total	2500,1	100,00

La molienda se llevó a cabo en un molino en húmedo Netzsch Labstar LS1 cargado al 88% de su capacidad con esferas de ZrO₂ Y₂O₃ de 0,3 mm de diámetro. Los parámetros de molienda se presentan a continuación.

Esferas	Óxido de circonio, 88%, 0,3 mm
Velocidad del molino (rpm)	3000, <i>es decir</i> , 7,9 m/s
Temperatura del producto (°C)	39
Energía (kWh)	9,8

El diámetro medio del fenofibrato después de 5 h de molienda es de 180 nm. La viscosidad de la suspensión se reduce durante el procedimiento, que es un signo de la alteración de las cadenas de la HPMC (ver figura 6).

En este estado, la suspensión no tiene suficiente capacidad aglutinante para poder ser pulverizada sobre los gránulos para obtener un contenido aceptable.

La eliminación de parte de la HPMC produce una suspensión menos viscosa cuya viscosidad no cambia durante la molienda. La HPMC residual se añade después de la molienda, preservando así su capacidad de unión.

Ejemplo 2

Preparación de una formulación de fenofibrato nanonizado en forma de cápsula

A. Fórmula de la suspensión

1. Fórmula

La fórmula de las suspensiones de concentración y las informaciones sobre las materias primas utilizadas se presentan en la tabla 1. Tres suspensiones se muelen sucesivamente. Parte de la HPMC (30%) se introduce antes de la molienda. El 70% restante se añade después de la molienda.

Tabla 1

Fórmula de las suspensiones de concentración

Material	Fórmula (g)	Fórmula centesimal (%)	
Antes de la molienda			
Agua purificada	1376,60	74,49	
emulsión de simeticona al 30%	0,80	0,04	
emulsión de dimeticona al 35%	4,70	0,25	
Lauril sulfato de sodio	22,00	1,19	
HPMC 603	24,00	1,30	
Fenofibrato	420,00	22,73	
Total	1848,10	100,00	
Después de la molienda			
Suspensión molida	Agua purificada	1288,63	76,89
	emulsión de simeticona al 30%	0,75	
	emulsión de dimeticona al 35%	4,40	
	Lauril sulfato de sodio	20,59	
	HPMC 603	22,47	
	Fenofibrato	393,16	
Total suspensión molida	1730,00		
Agua purificada	468,00	20,80	
HPMC 603	52,00	2,31	
Total	2250,00	100,00	
Cantidad utilizada para la concentración	2216,00	98,49	

5

2. Resultados granulométricos

Las suspensiones de fenofibrato se analizaron al medir la granulometría después de la molienda.

10 Los resultados se retoman en la tabla 4.

Tabla 2

Resultados granulométricos

15

Determinación	Métodos	Especificaciones	Resultados
Granulometría			
Suspensión molida nº 1	Coulter N4 + modo unimodal	<300 nm	279 nm
Suspensión molida nº 2		<300 nm	293 nm
Suspensión molida nº 3		<300 nm	298 nm

B. Preparación de la suspensión

20 La molienda de la suspensión de fenofibrato se lleva a cabo con un molino Netzsch Labstar LS1 equipado con esferas de ZrO₂ Y₂O₃ de 0,2 mm de diámetro.

El volumen útil de la cámara de molienda es de 0,57 litros. La cámara de molienda se llenó al 90% de su capacidad con las esferas.

25 Los principales parámetros de molienda se resumen en la tabla 2.

Tabla 3

Parámetros de molienda

30

	molienda nº 1	molienda nº 2	molienda nº 3
velocidad del molino (rpm)	2200-2400	2200-2500	2200-2300
diámetro medio al finalizar la molienda (nm)	279	293	298

C. Preparación de microgránulos sometidos a dos y tres moliendas-montajes

La suspensión de la etapa A se concentra sobre elementos neutros.

35

Dos o tres molindas-montajes sucesivas se llevan a cabo para obtener el contenido deseado. Los microgránulos obtenidos están lubricados con talco.

La fórmula teórica de los gránulos se indica en la tabla 4.

5

Tabla 4

Fórmula teórica de los gránulos de fenofibrato

Material	Lote de 3 montajes		Lote de 2 montajes	
	Cantidad (g)	Fórmula centesimal (%)	Cantidad (g)	Fórmula centesimal (%)
Elementos neutros 30	300,00	23,59	300,00	38,14
emulsión de simeticona al 30%	0,44	0,03	0,22	0,03
emulsión de dimeticona al 35%	3,03	0,24	1,52	0,19
Lauril sulfato de sodio	40,57	3,19	20,28	2,58
HPMC 603	146,68	11,54	73,34	9,33
Fenofibrato	774,44	60,91	387,22	49,23
Talco	6,33	0,50	3,91	0,50
Total	1271,49	100,00	786,49	100,00

10

El montaje de la suspensión de fenofibrato se lleva a cabo en un lecho fluidizado GPCG1.

La lubricación se lleva a cabo en una bandeja de recubrimiento convencional con 0.5% de talco en relación con la masa de los gránulos producidos.

15

Los parámetros principales de concentración y secado se resumen en la tabla 5.

Tabla 5

20 Parámetros de montaje-secado

	Porcentaje de aspersion (g/min)	Temperatura del producto (°C)	Presión de atomización (bar)	Caudal de aire (m/s)
Montaje 1	2,4-5,5	40-44	1,0	7
Secado 1	/	41	/	5
Montaje 2	4,7 a 5,3	39-43	1,0	7
Secado 2	/	41	/	7
Montaje 3	4,6 a 5,7	39-43	1,0	7
Secado 3	/	42	/	7

Los resultados analíticos principales se resumen en la tabla 6.

25 Tabla 6

Masas, rendimientos, valores y perfiles de disolución de los gránulos

Lote	3 montajes	2 montajes
	Microgránulos	
Rendimiento en masa	93,0%	91,7%
Valor teórico (mg/g)	609,08	492,34
Disolución (ver figura 1)	5 min: 50,7% 10 min: 72,8% 15 min: 81,7% 30 min: 95,1% 45 min: 98,4% 60 min: 98,5%	5 min: 75,1% 10 min: 92,7% 15 min: 99,2% 30 min: 102,7% 45 min: 102,7% 60 min: 102,4%

30 Se puede observar en la figura 1 que el perfil de disolución es más rápido para los gránulos con dos capas que para

los gránulos con tres capas.

D. Preparación de microgránulos sometidos a 2 frente a 4 molindas-montajes

- 5 Las suspensiones de molienda se preparan de la misma manera que anteriormente: las esferas utilizadas son de 0.2 mm de diámetro. La temperatura durante la molienda se mantiene por debajo de 30 °C.

La fórmula teórica de los gránulos se indica en la tabla 7.

10 Tabla 7

Fórmula teórica de los gránulos de fenofibrato

Material	Lote de 4 montajes		Lote de 2 montajes	
	Cantidades (g)	Fórmula centesimal (%)	Cantidades (g)	Fórmula centesimal (%)
Elementos neutros 30	300,00	17,08	300,00	38,14
emulsión de simeticona al 30%	0,66	0,04	0,22	0,03
emulsión de dimeticona al 35%	4,55	0,26	1,52	0,19
Lauril sulfato de sodio	60,85	3,46	20,28	2,58
HPMC 603	220,02	12,53	73,34	9,33
Fenofibrato	1161,66	66,14	387,22	49,23
Talco	8,74	0,50	3,91	0,50
Total	1756,48	100,00	786,49	100,00
Valor teórico (mg/g)	661,35		492,34	

- 15 El montaje de la suspensión de fenofibrato nanonizado se lleva a cabo en un lecho fluidizado GPCG1.

La lubricación se lleva a cabo en una bandeja de recubrimiento convencional con 0.5% de talco en relación con la masa de los gránulos producidos.

- 20 Los parámetros principales de montaje y secado se resumen en la tabla 13.

Tabla 8

Parámetros de montaje-secado

25

	Velocidad de pulverización (g/min)	Temperatura del producto (°C)	Presión de atomización (bar)	Caudal de aire (m/s)
Montaje 1	2,4-5,6	40-44	1,0	7-8
Secado 1	/	40	/	5
Montaje 2	5,1-5,5	40-42	1,0	7-7,5
Secado 2	/	40	/	7
Montaje 3	4,8 a 6,2	40-42	1,0	7-7,5
Secado 3	/	41	/	7
Montaje 4	5,3-6,0	39-41	1,0	7-7,5
Secado 4	/	41	/	7

Las características de los gránulos obtenidos se presentan en la tabla 14.

Tabla 9

30

Características de los gránulos

Lote	4 montajes	2 montajes
Rendimiento en masa	90,9%	91,8%
Valor teórico (mg/g)	661,35	492,34

Disolución (ver figura 2)	N/D	5 min: 41,5% 10 min: 68,9% 15 min: 88,6% 30 min: 98,4% 45 min: 98,4% 60 min: 98,6%
---------------------------	-----	---

Los microgránulos 2 montajes se ponen en cápsulas de gelatina #2 (contenido teórico de fenofibrato: 130 mg).

E. Preparación de las cápsulas

5 Los gránulos de 2 montajes se ponen en cápsulas dosificadas a 130 mg. El contenido de los gránulos de fenofibrato es de 475,9 mg/g. La masa de relleno es así de 273,2 mg de gránulos por cápsula.

La masa media de las cápsulas llenas es de 337,1 mg.

Tabla 10

Resultados analíticos de las cápsulas

Prueba	Resultados
Uniformidad de contenido	102,2%
	102,1%
	101,3%
	100,4%
	100,3%
	104,0%
	100,4%
	102,7%
	101,6%
	104,9%
X=102,0%/SD=1,5/VA=4,2 Acorde: nivel 1	
Disolución (ver figura 3)	5 min: 2,7%
	10 min: 37,0%
	15 min: 66,4%
	20 min: 86,2%
	25 min: 96,8%
	30 min: 100,2%
45 min: 102,0%	
60 min: 102,1%	
Dosificación en fenofibrato	132,6 mg/cápsula

Ejemplo 3

Preparación de una formulación de fenofibrato nanonizado en forma de comprimido

A. Preparación de la suspensión

- a. La simeticona se agrega al agua bajo agitación,
- b. La dimeticona se agrega y mantiene bajo agitación hasta obtener una disolución completa,
- c. El lauril sulfato de sodio se agrega y mantiene bajo agitación hasta obtener una disolución completa,
- d. Se agrega HPMC 603 y se mantiene bajo agitación hasta obtener una disolución completa,
- e. El fenofibrato se agrega y mantiene bajo agitación hasta obtener una dispersión completa,
- f. La agitación se mantiene hasta la dispersión completa.

Esta suspensión se muele en un molino húmedo cargado (80%) con 0,2 mm de esferas de óxido de circonio. La molienda se lleva a cabo a baja velocidad (aproximadamente 1500 rpm a 2500 rpm). La temperatura del producto se mantiene inferior a 35°C.

B. Fórmula de la suspensión

Tabla 11

Formulación de la suspensión

	Masa (g)	Porcentaje
Fenofibrato	387,5	22,73
HPMC 603	22,2	1,30
35% dimeticona	4,3	0,25
30% simeticona	0,7	0,04
Lauril sulfato de sodio	19,8	1,16
Agua	1270,1	74,51
Total	1704,6	100,00

C. Preparación de los gránulos

5 La suspensión está montada sobre gránulos de azúcar (400-600 µm) en un FBC (GPCG1, Glatt, pulverización inferior, 1,2 mm), en gránulos de sacarosa (540 µm de diámetro), en gránulos de celulosa microcristalina (Ethispheres 100, Cellets 100, Avicel PH200), o en lactosa directamente compresible.

10 Los gránulos de lactosa DLC21 se seleccionan para la elaboración de comprimidos debido a sus propiedades favorables en compresión y disolución.

Tabla 12

Fórmula de gránulos sobre Avicel PH200

15

	Masa (g)	Porcentaje (%)
Lactosa DCL21	700,00	62,83
Fenofibrato	326,01	29,26
Simeticona (seca)	0,18	0,02
Dimeticona (seca)	1,27	0,11
HPMC 603	61,62	5,53
Lauril sulfato de sodio	17,04	1,53
Talco	8,00	0,72
Agua	1457,08*	/*
Masa seca total	1114,12	100,00

*eliminado durante la etapa de secado

D. Preparación de los comprimidos

20

Tabla 13

Formulación de los comprimidos de fenofibrato de 145 mg

	Fórmula por unidad (mg)	Porcentaje (%)
Lactosa DCL21	449,8	69,14
Fenofibrato	144,9	22,27
Simeticona (seca)	0,1	0,02
Dimeticona (seca)	0,6	0,09
HPMC 603	27,4	4,21
Lauril sulfato de sodio	7,6	1,17
AcDiSol	19,6	3,01
Estearato de magnesio	0,6	0,09
Total	650,6	100,00

25

Los gránulos a base de lactosa se comprimen con lactosa como un diluyente, croscarmelosa sódica como un desintegrante y estearato de magnesio como un lubricante.

Los parámetros de compresión son los siguientes:

30

- Máquina de compresión SVIAC PR12,
- punzones oblongos de 15 mm x 7 mm,
- masa media: 654.1 mg/comprimido,
- dureza media: 74.4 N.

35

E. Análisis de cristalografía por difracción de rayos X

La figura 4 muestra los difractogramas del fenofibrato (parte superior), de la lactosa anhidra (parte intermedia) y de los gránulos concentrados en lactosa anhidra (parte inferior). Todos los picos de los gránulos pueden atribuirse al fenofibrato o a la lactosa anhidra. Las etapas de molienda y concentrado no inducen la apariencia del fenofibrato amorfo.

La figura 5 muestra los difractogramas de los gránulos (parte superior), y de dos lotes de tabletas (parte intermedia y parte inferior). Todos los picos pueden atribuirse al fenofibrato o a la lactosa anhidra. De este modo, no contienen fenofibrato en una fase amorfa.

F. Análisis farmacocinéticos

1-La comparación del perfil de liberación *in vivo* de los comprimidos que contienen gránulos con 145 mg de fenofibrato nanonized en ayunas (PRUEBA) con la de los comprimidos comercializados bajo el nombre Lipanthyl® (gránulos con 145 mg de fenofibrato nanonized) en ayunas.

Lipanthyl® se considera el producto de referencia.

Este estudio se llevó a cabo con 31 sujetos. Las muestras de sangre se toman en intervalos regulares de tiempo y se dosifica el ácido fenofibrato. Los resultados se presentan en las tablas 19 y 20.

Las siguientes abreviaturas se utilizan en la presente solicitud:

- C_{máx}: concentración plasmática máxima expresada en ng/ml
- T_{máx}: tiempo necesario para alcanzar la C_{máx}
- AUC_t: área bajo la curva de 0 a t, expresada en ng.h/ml
- t representa el último momento con una concentración que se puede medir
- AUC_∞: área bajo la curva de 0 al infinito, expresada en ng.h/ml

Estos resultados muestran que la composición administrada bajo las condiciones de "PRUEBA" es bioequivalente al producto de referencia Lipanthyl® administrado a un sujeto en ayunas.

Tabla 19

Parámetro	Prueba		Referencia	
	Media	CV (%)	Media	CV (%)
C _{máx} (ng/ml)	9416,8	20,3	10385,4	88,8
t _{máx} (horas)	2,00	49,5	2,00	40,9
AUC _t (ng·h/ml)	158561,9	53,6	158012,6	39,2
AUC _α (ng·h/ml)	169277,6	66,1	163551,1	41,0
AUC _t /α (%)	96,46	5,0	97,19	2,2

Tabla 20

Parámetro	Prueba		Referencia	
	Media	CV (%)	Media	CV (%)
C _{máx} (ng/ml)	9416,8	20,3	10385,4	18,8
t _{máx} (horas)	2,00	49,5	2,00	40,9
AUC _t (ng·h/ml)	158561,9	53,6	158012,6	39,2
AUC _α (ng·h/ml)	169277,6	66,1	163551,1	41,0
AUC _t /α (%)	96,46	5,0	97,19	2,2

Los resultados se representan gráficamente en la figura 8.

2-Comparación del perfil de liberación *in vivo* de los comprimidos que contienen gránulos con 145 mg de fenofibrato nanonizado en sujetos en ayunas (PRUEBA) con los de los comprimidos comercializados bajo el nombre Lipidil EZ® (gránulos con 145 mg de fenofibrato) en sujetos en ayunas.

El producto Lipidil EZ® es considerado el producto de referencia.

Este estudio se llevó a cabo con 19 sujetos. Las muestras de sangre se toman en intervalos regulares de tiempo y se analiza el ácido fenofibrato. Los resultados se presentan en las tablas 21 y 22.

Tabla 21

Parámetro	Prueba	Referencia
C _{máx} (ng/ml)	10615,4 (26,2)	10920,6 (21,3)
t _{máx} (horas)	2,00 [1-3,53]	2,00 [1,00-5,00]
AUCt* (ng·h/ml)	173297,4 (38,2)	167147,5 (35,1)
AUCα* (ng·h/ml)	179028,2 (38,5)	171952,5 (35,8)
AUCt/α* (%)	96,92 (2,1)	97,39 (1,5)
t _{1/2el} * (h)	19,09 (26,08)	18,18 (23,64)

Tabla 22

5

Parámetro	Relación (%)	IC90%
C _{máx}	96,13	X
AUCt*	102,94	[98,61-107,46]
AUCα*	103,41	[99,25-107,75]

Estos resultados muestran que la composición administrada bajo las condiciones de “PRUEBA” es bioequivalente al producto de referencia Lipidil EZ[®] administrado a un sujeto en ayunas.

10 Los resultados se representan gráficamente en la figura 9.

Ejemplo 4

15 Preparación de una formulación de fenofibrato nanonizado en la forma de una cápsula que comprende lecitina de soja al 0,3% en la suspensión

A. Preparación de la suspensión

Preparación de la suspensión que se debe moler:

- 20
- introducir agua en un recipiente de tamaño adaptado,
 - agregar la suspensión de simeticona bajo agitación constante,
 - agregar el HPMC 603 bajo agitación,
 - agregar el lauril sulfato de sodio bajo agitación constante,

25

 - continuar la agitación hasta la homogeneización perfecta,
 - agregar la lecitina bajo agitación constante,
 - continuar la agitación hasta la homogeneización perfecta,
 - agregar el fenofibrato bajo agitación constante,

30

 - continuar la agitación durante por lo menos 30 minutos antes de transferir la suspensión en el molino y mantener la agitación durante la molienda.

La cámara (1,1 l) del molino HOSOKAWA 90AHM está cargada al 80% de capacidad con esferas de poliestireno de 0,36-0,5 mm de diámetro. El molino se utiliza en modo de recirculación. La potencia de molienda se ajusta para alcanzar el tamaño de partícula deseado (D50<250 nm).

35

El sistema se enfría en continuo para que la temperatura del producto no exceda los 45°C.

La eficacia del granulado se verifica al medir el tamaño de partícula (Malvern Mastersizer 2000HydroS).

40 Los parámetros de molienda son los siguientes:

- Velocidad de la bomba: 100 rpm
- Velocidad de molienda: 2500 rpm
- Tiempo de molienda total: 300 min

45

La tabla 14 presenta la fórmula cuantitativa (g) y centesimal (%) de la suspensión preparada para su pulverización.

Tabla 14

50 Cantidades de los materiales por suspensión de molienda

Material	Fórmula cuantitativa (g)	Fórmula centesimal (%)
Agua purificada	3652,30	78,01
Fenofibrato	817,11	17,45

HPMC 603	154,67	3,30
Simeticona (30% emulsión)	1,54	0,03
Lauril sulfato de sodio	42,76	0,91
Lecitina de soja	13,62	0,29
Total	4682,00	100,00

B. Preparación de los microgránulos

La tabla 15 presenta la fórmula cuantitativa y centesimal de los gránulos de fenofibrato.

5

Tabla 15

Fórmula de los gránulos de fenofibrato

Material	Fórmula cuantitativa (g)	Fórmula centesimal (%)
Elementos neutros 30	290,29	16,33
Fenofibrato	1119,84	62,99
Lecitina de soja	18,66	1,05
Emulsión de simeticona al 30% (materia seca)	0,63	0,04
HPMC 603	211,97	11,92
Lauril sulfato de sodio	58,61	3,30
Talco	31,79	1,79
HPMC 606	45,90	2,58
Agua purificada	-	-*
Total	1777,69	100,00

10

*solvente evaporado durante el procedimiento

El procedimiento de elaboración consiste en:

15

(1) Moler el fenofibrato en la suspensión en agua + simeticona + lauril sulfato de sodio + lecitina de sodio + HPMC 603

(2) Pulverizar sobre un soporte neutro

20

(3) Revestir con HPMC 606/talco

El montaje se lleva a cabo en un lecho fluidizado para obtener un contenido de fenofibrato de los microgránulos superior a 600 mg/g.

25

Los parámetros del montaje son los siguientes:

Etapas	Parámetros
Montaje	Temperatura de entrada de aire: 50-60 °C Temperatura del producto: 35-45 °C Presión de atomización: 1-1,5 bares Caudal de aire: 4-8 m/s
Secado	Temperatura de entrada de aire: 50 °C Temperatura del producto: 40 °C Tiempo de secado: 10 min

Se recuperan aproximadamente 1700 g de gránulos montados. Se vuelve a revestir con HPMC 606/talco

30

La fórmula cuantitativa y centesimal de la suspensión revestida es la siguiente:

Los parámetros de revestimiento son los siguientes:

Etapas	Parámetros
Montaje	Temperatura de entrada de aire: 50-60 °C Temperatura del producto: 35-45 °C Presión de atomización: 1-1,5 bares Caudal de aire: 4-8 m/s
Secado	Temperatura de entrada de aire: 50 °C Temperatura del producto: 40 °C Tiempo de secado: 10 min

Los gránulos montados y revestidos se lubrican con 0,5% de talco en relación con la masa total.

C. Preparación de las cápsulas

Los gránulos de la etapa B se ponen en cápsulas dosificadas a 130 mg.

Ejemplo 5

Estudios farmacocinéticos de la formulación del ejemplo 4C

A. Comparación del perfil de liberación *in vivo* de las cápsulas que contienen gránulos con 130 mg de fenofibrato nanonizado y que comprenden lecitina de soja en sujetos en ayunas (Prueba 1) con las de las cápsulas comercializadas bajo el nombre Antara[®] (gránulos con 130 mg de fenofibrato micronizado) en sujetos que apenas consumieron una comida baja en grasa.

El producto Antara[®] es considerado el producto de referencia.

Este estudio se llevó a cabo con 12 sujetos. Las muestras de sangre se toman en intervalos regulares de tiempo y se analiza el ácido fenofíbrico. Los resultados se muestran en la tabla 16.

Tabla 16

Parámetros	Prueba1	Referencia	Relación	90% de intervalo de confianza	
C _{máx}	6784,9	6767,4	100,26	91,18	110,24
AUC _t	122904,6	118176,1	104,00	98,32	110,01
AUC _∞	127668,3	123349,7	103,50	97,96	109,36

Las siguientes abreviaturas se utilizan en la presente solicitud:

- C_{máx}: concentración plasmática máxima expresada en ng/ml
- T_{máx}: tiempo necesario para alcanzar la C_{máx}
- AUC_t: área bajo la curva de 0 a t, expresada en ng.h/ml
- t representa la última vez con una concentración que se puede medir
- AUC_∞: área bajo la curva de 0 al infinito, expresada en ng.h/ml

Estos resultados muestran que la composición administrada bajo las condiciones de “Prueba1” es bioequivalente al producto de referencia Antara[®] administrado en sujetos que apenas consumieron una comida baja en grasa. La reducción en el tamaño de las partículas de fenofibrato combinada con la adición de lecitina de soja mejoraron la biodisponibilidad del producto.

B. Comparación del perfil de liberación *in vivo* de las cápsulas que contienen los gránulos con 130 mg de fenofibrato nanonizado y que comprenden lecitina de soja en sujetos que apenas consumieron una comida baja en grasa (Prueba 2) con las de las cápsulas comercializadas bajo el nombre Antara[®] (gránulos con 130 mg de fenofibrato micronizado) en sujetos que apenas consumieron una comida baja en grasa.

Este estudio se llevó a cabo con 11 y 12 sujetos, respectivamente. Las muestras de sangre se toman en intervalos regulares de tiempo y se analiza el ácido fenofíbrico.

Los resultados se muestran en la tabla 17.

Tabla 17

Parámetros	Prueba2	Referencia	Relación	90% de intervalo de confianza	
C _{máx}	7333,8	6767,4	108,37	98,25	119,53
AUC _t	123093,9	118176,1	104,16	98,27	110,41
AUC _∞	127435,2	123349,7	103,31	97,59	109,38

Estos resultados muestran que la composición administrada bajo las condiciones de “Prueba2” es bioequivalente al producto de referencia Antara[®] administrado bajo las mismas condiciones.

C. Comparación del perfil de liberación *in vivo* de las cápsulas que contienen gránulos con 130 mg de fenofibrato nanonizado y que comprenden lecitina de soja en sujetos que apenas consumieron una comida baja en grasa (Prueba 2) con las de las cápsulas que contienen gránulos con 130 mg de fenofibrato nanonizado y que comprenden lecitina de soja en sujetos en ayunas (Prueba 1).

Los resultados se presentan en la tabla 18 y la figura 7.

Tabla 18

5

Parámetros	Prueba1	Prueba2	Relación	90% de intervalo de confianza	
C _{máx}	6784,9	7333,8	92,52	83,88	102,04
AUC _t	122904,6	123093,9	99,85	94,20	105,83
AUC _∞	127668,3	127435,2	100,18	94,63	106,06

Los resultados muestran que la composición de las cápsulas comprenden gránulos de fenofibrato nanonizado y la lecitina de soja es bioequivalente bajo las dos condiciones de administración, es *decir*, en ayunas y con una comida baja en grasa.

10

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de una suspensión acuosa que contiene fenofibrato y/o ácido fenofíbrico en suspensión, un derivado celulósico como adyuvante de solubilización y un tensioactivo, caracterizado por que el fenofibrato y/o el ácido fenofíbrico se encuentran en forma cristalina, presentando respectivamente un punto de fusión en DSC de 79°C a 82°C o de 179°C a 183°C, y por que el tamaño medio de las partículas de fenofibrato o de ácido fenofíbrico (D(50)) es inferior a 250 nm, preferentemente 180 nm, caracterizado por que presenta las etapas siguientes:
- (a) mezclar una parte de la proporción del derivado celulósico en la suspensión final, el tensioactivo y opcionalmente el fosfolípido con agua bajo agitación hasta la disolución completa;
- (b) añadir el fenofibrato y/o el ácido fenofíbrico a la mezcla obtenida en la etapa anterior bajo agitación hasta la disolución completa, a continuación;
- (c) moler la mezcla obtenida en la etapa anterior en presencia de esferas, preferentemente esferas de polímero o de óxido de circonio y/o de itrio, a una potencia suficiente para lograr una granulometría media de fenofibrato (D(50)) inferior a 250 nm;
- (d) opcionalmente homogeneizar la suspensión molida obtenida en la etapa anterior;
- (e) ajustar la cantidad de derivado celulósico y opcionalmente de agua,
- y caracterizado por que el derivado celulósico es la hidroxipropil metilcelulosa.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el tamaño de 90% de las partículas (D(90)) de fenofibrato es inferior a 500 nm, preferentemente 400 nm.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, que comprende además un fosfolípido, preferentemente la lecitina de soja.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por que la proporción del fosfolípido está comprendida entre 0,25% y 10%, preferentemente entre 0,3 y 5%, en peso de la suspensión.
5. Procedimiento de preparación de microgránulos o de gránulos de fenofibrato y/o de ácido fenofíbrico, que comprende una etapa (a) de pulverizar una o varias capas, ventajosamente dos, de una suspensión obtenida mediante el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 sobre elementos neutros o sobre gránulos de excipiente.
6. Microgránulos o gránulos de fenofibrato y/o de ácido fenofíbrico que pueden obtenerse mediante un procedimiento según la reivindicación 5.
7. Microgránulos o gránulos de fenofibrato y/o de ácido fenofíbrico según la reivindicación 6, caracterizados por que la proporción del fosfolípido está comprendida entre 1% y 10%, preferentemente entre 3 y 6%, en peso de los microgránulos.
8. Microgránulos o gránulos de fenofibrato y/o de ácido fenofíbrico según la reivindicación 6 o 7, caracterizados por que la proporción del fenofibrato es superior a 60% en peso de los microgránulos.
9. Microgránulos o gránulos de fenofibrato y/o de ácido fenofíbrico según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizados por que la proporción del tensioactivo está comprendida entre 1% y 10%, preferentemente entre 3 y 5%, en peso de los microgránulos.
10. Microgránulos o gránulos de fenofibrato y/o de ácido fenofíbrico según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, caracterizados por que la proporción de hidroxipropil metilcelulosa como aglutinante y adyuvante de solubilización está comprendida entre 7% y 20%, preferentemente entre 10 y 15%, en peso de los microgránulos.
11. Formulación farmacéutica unitaria sólida que comprende los microgránulos o los gránulos según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, que comprende entre 20 y 200 mg de fenofibrato, preferentemente entre 110 y 145 mg de fenofibrato.
12. Formulación farmacéutica unitaria sólida que comprende los microgránulos o los gránulos según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, que comprende entre 18 y 180 mg de ácido fenofíbrico.
13. Formulación farmacéutica según la reivindicación 11, que comprende entre 110 y 120 mg de fenofibrato, o entre 30 y 40 mg de fenofibrato.
14. Formulación farmacéutica de fenofibrato y/o de ácido fenofíbrico según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, para el tratamiento de hipertrigliceridemias, hipercolesterolemias o hiperlipidemias.

15. Formulación farmacéutica de fenofibrato y/o de ácido fenofíbrico según la reivindicación 14, siendo el perfil farmacocinético del fenofibrato equivalente ya se alimente el paciente con una comida con un contenido elevado en materias grasas o esté en ayunas.

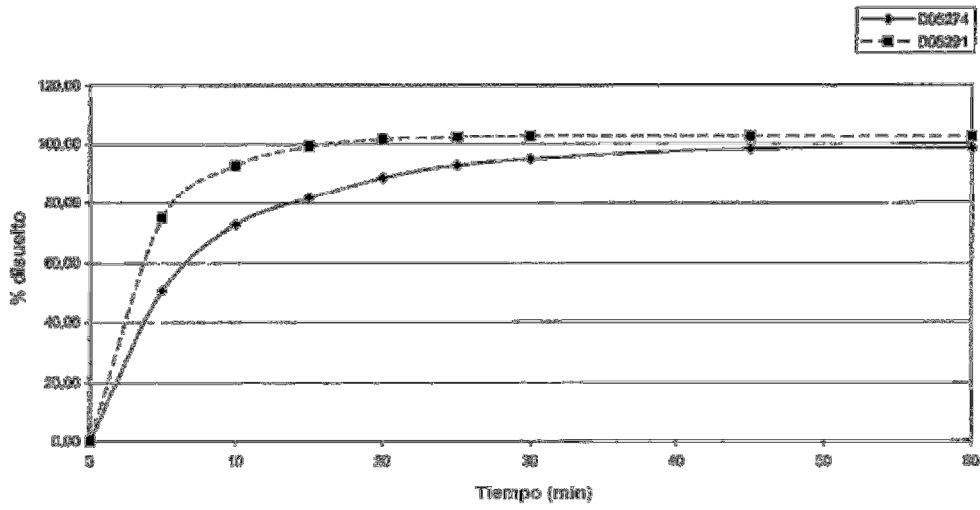


Fig. 1

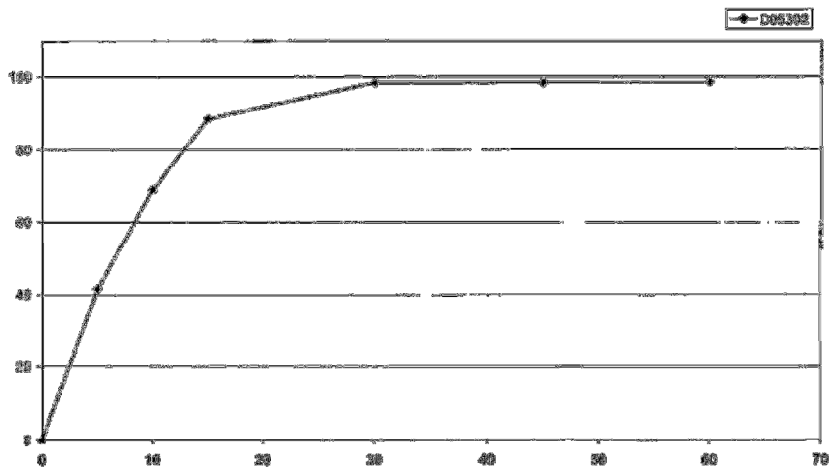


Fig. 2

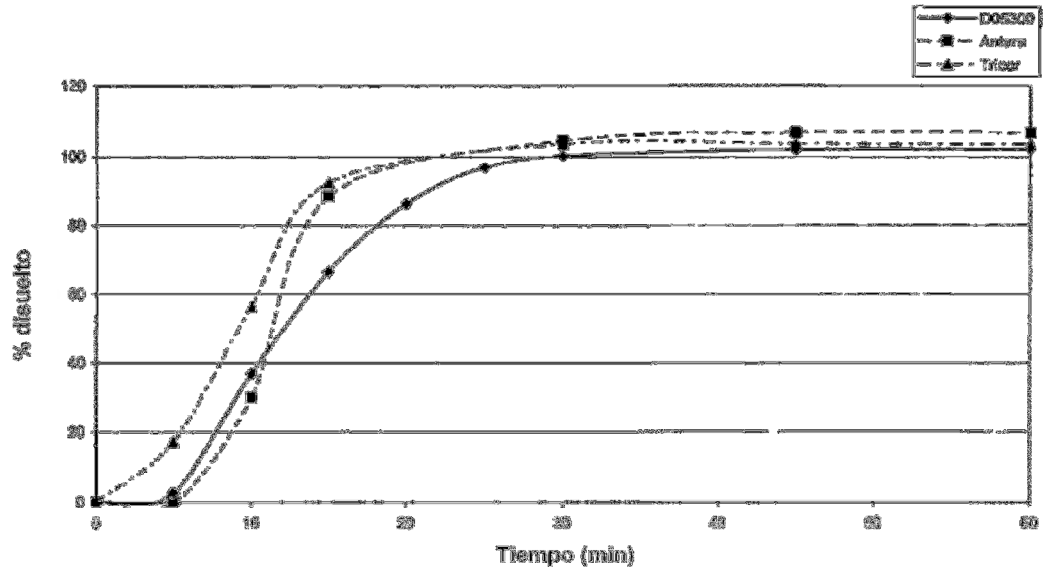


Fig. 3

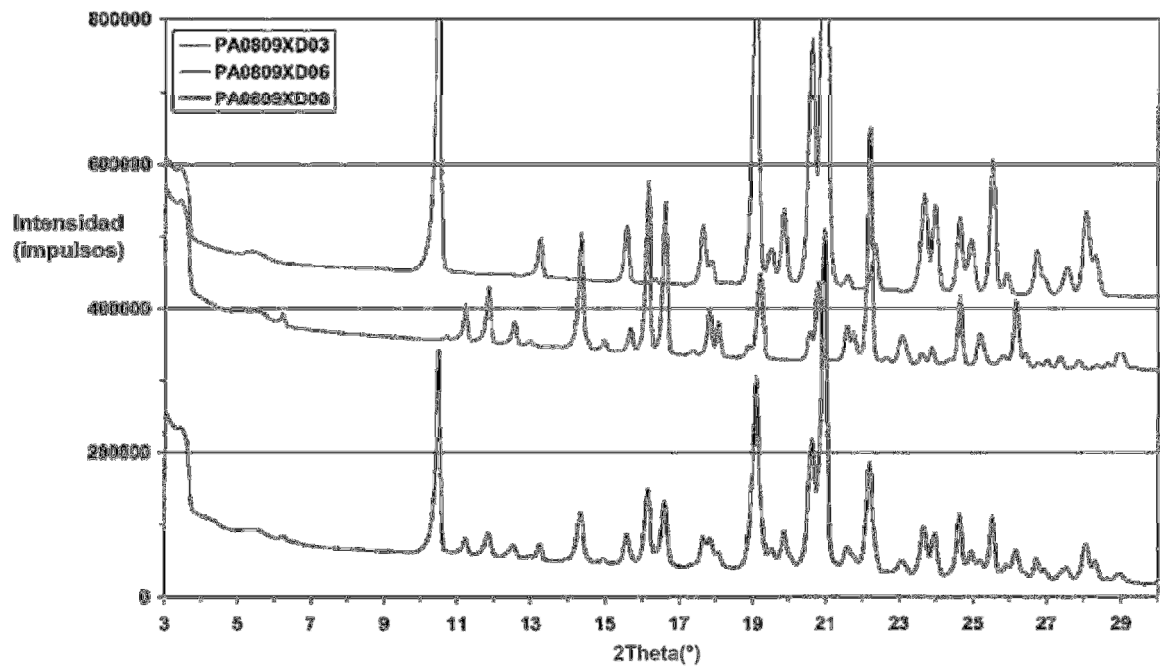


Fig. 4

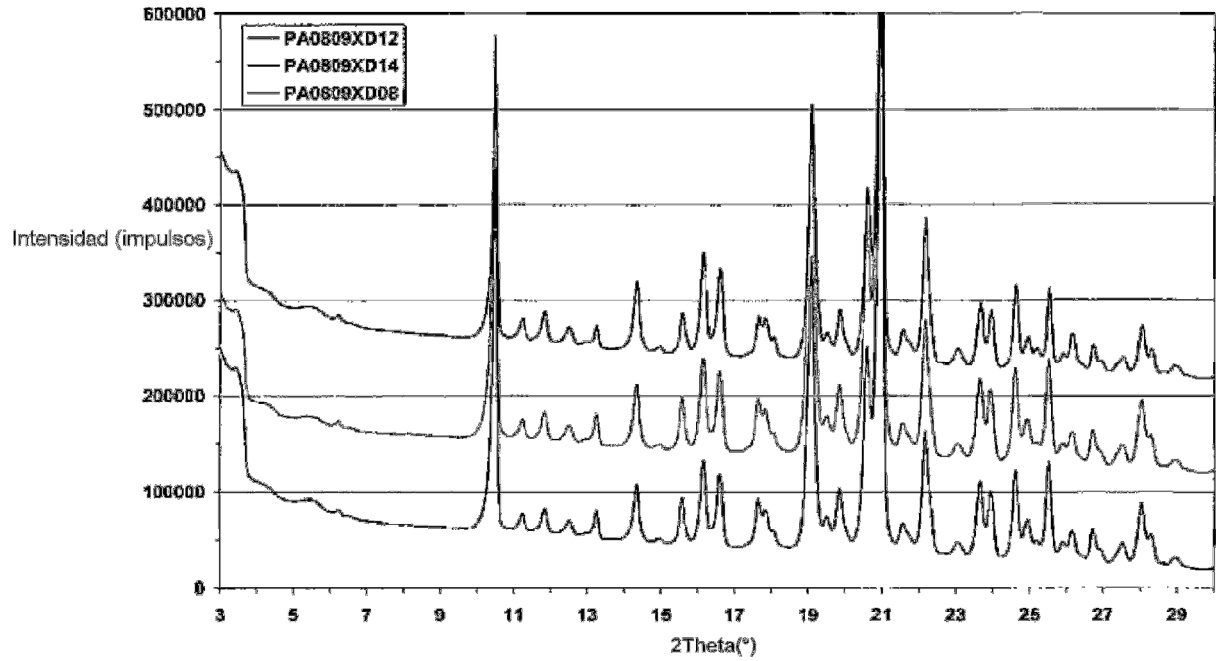


Fig. 5

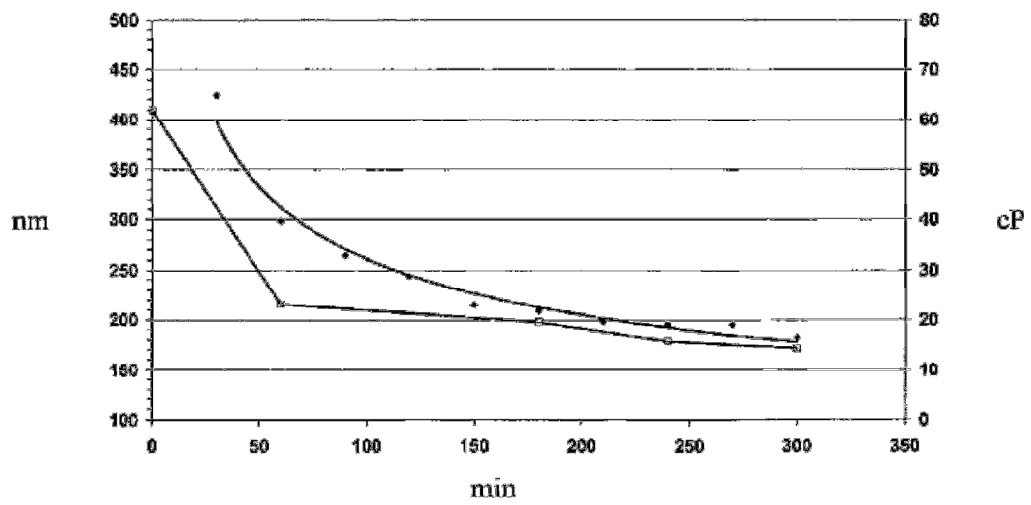


Fig. 6

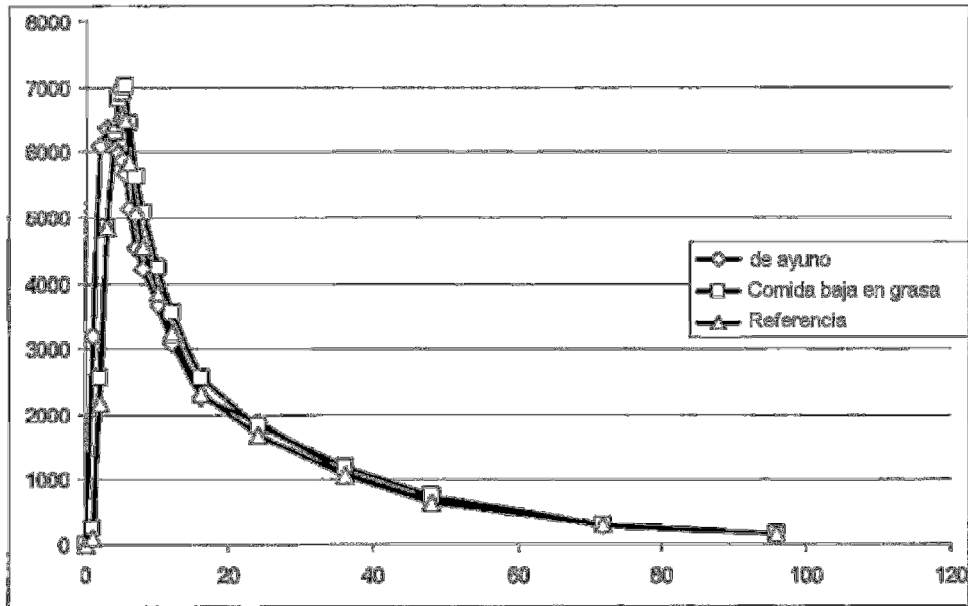


Fig. 7

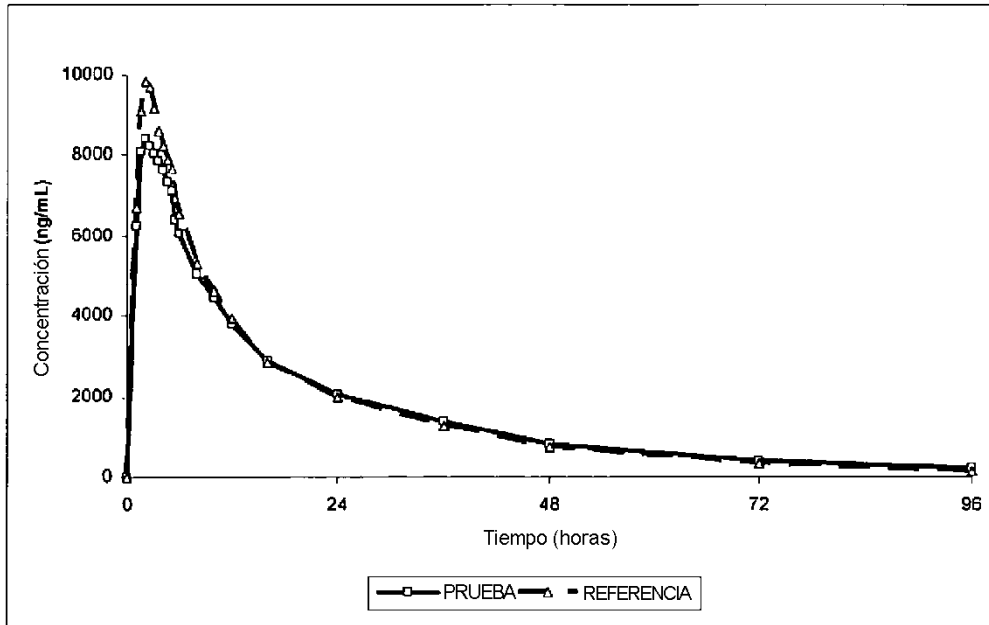


Fig. 8

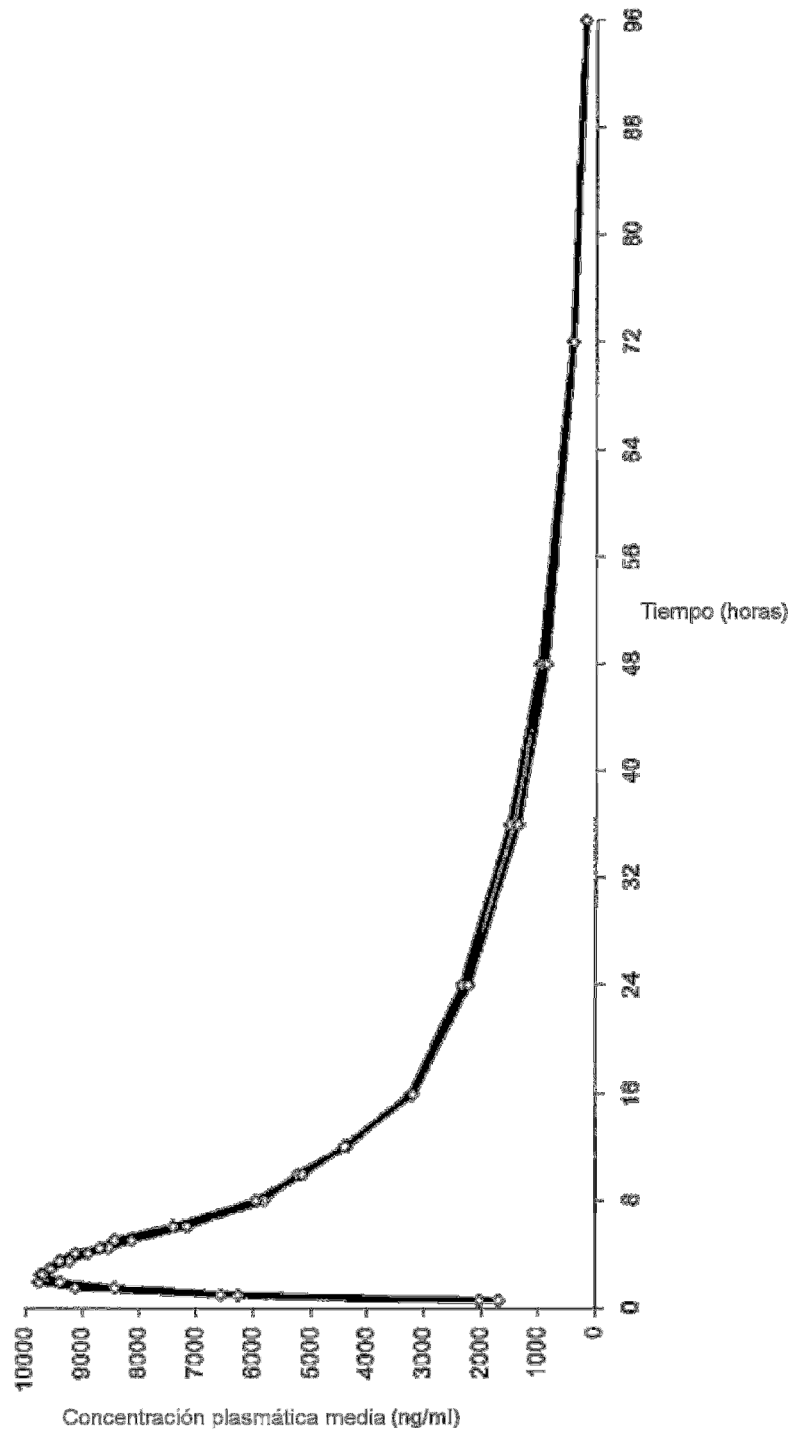


Fig. 9