

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-523552

(P2004-523552A)

(43) 公表日 平成16年8月5日(2004.8.5)

(51) Int.Cl. ⁷		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K	38/00	A 6 1 K 37/02	4 C 0 7 6
A 6 1 K	9/14	A 6 1 K 9/14	4 C 0 8 4
A 6 1 K	9/20	A 6 1 K 9/20	4 C 0 8 6
A 6 1 K	9/32	A 6 1 K 9/32	4 C 2 0 6
A 6 1 K	9/48	A 6 1 K 9/48	
		審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 139 頁) 最終頁に続く
(21) 出願番号	特願2002-567269 (P2002-567269)	(71) 出願人	502381287
(86) (22) 出願日	平成13年4月20日 (2001.4.20)		スカイファーマ・カナダ・インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成15年8月22日 (2003.8.22)		カナダ国ケベック エイチ3イー 1 エイチ4, ヴェルダン, イレ・デ・スール, シュマン・デュ・ゴルフ 1 0 0 0
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/012747	(74) 代理人	100089705
(87) 国際公開番号	W02002/067901		弁理士 社本 一夫
(87) 国際公開日	平成14年9月6日 (2002.9.6)	(74) 代理人	100076691
(31) 優先権主張番号	60/270, 157		弁理士 増井 忠次
(32) 優先日	平成13年2月22日 (2001.2.22)	(74) 代理人	100075270
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 低減した摂食－絶食効果を伴うフィブラート－スタチンの組合わせ

(57) 【要約】

本発明は、高レベルのコレステロールおよび関連状態の処置のために経口的に投与される医薬組成物であって、スタチンと、表面活性物質としてのリン脂質により安定化されている固体フェノフィブラートの微粒子の形にあるフェノフィブラートとを含んでなる医薬組成物を開示する。ここで、治療的に有効な量の該組成物は、スタチンと、一定分量のフェノフィブラートとを提供し、絶食ヒト患者へのフェノフィブラートの該量は、高脂肪食を摂食している同一患者へ投与された場合に同一量の該組成物により提供されるフェノフィブラートの分量の80%を超える。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の剤形であって、該剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としている患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、脂肪含有食を摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の少なくとも 80%である、前記剤形。

【請求項 2】

スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の剤形であって、該剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも 1000 カロリーで 50%が脂肪からなるものを摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の 80%を超える、前記剤形。 10

【請求項 3】

スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の経口剤形であって、該剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者の血液中へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも 1000 カロリーで 50%が脂肪からなるものを摂食時の前記患者の血液中への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の 85%～115%である、前記経口剤形。 20

【請求項 4】

スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の経口剤形であって、該剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも 1000 カロリーで 50%が脂肪からなるものを摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の AUC 分量の少なくとも 85%である、前記経口剤形。 30

【請求項 5】

微粒子がリン脂質表面活性物質の存在下で調製されている、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 6】

スタチンが水溶性である、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 7】

スタチンが水不溶性または水難溶性である、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 8】

スタチンが、微粒子の形にあるかまたは微粒子の構成成分である、請求項 7 に記載の剤形。 40

【請求項 9】

スタチンが、1 種以上の表面活性物質により安定化されている微粒子の形にあるか、または 1 種以上の表面活性物質により安定化されている微粒子の構成成分である、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 10】

表面活性物質がリン脂質を含んでなる、請求項 9 に記載の剤形。

【請求項 11】

スタチンが、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ロス 50

バスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンおよびセリバスタチンからなる群より選択される、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 1 2】

スタチンがロバスタチンである、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 1 3】

ロバスタチンが 2 m g ～ 5 0 m g の範囲で存在する、請求項 1 2 に記載の剤形。

【請求項 1 4】

スタチンがプラバスタチンである、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 1 5】

プラバスタチンが 2 m g ～ 5 0 m g の範囲で存在する、請求項 1 4 に記載の剤形。

10

【請求項 1 6】

スタチンがシンバスタチンである、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 1 7】

シンバスタチンが 2 m g ～ 1 0 0 m g の範囲で存在する、請求項 1 6 に記載の剤形。

【請求項 1 8】

スタチンがアトルバスタチンである、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 1 9】

アトルバスタチンが 2 m g ～ 1 0 0 m g の範囲で存在する、請求項 1 8 に記載の剤形。

【請求項 2 0】

スタチンがロスバスタチンである、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

20

【請求項 2 1】

ロスバスタチンが 2 m g ～ 1 0 0 m g の範囲で存在する、請求項 2 0 に記載の剤形。

【請求項 2 2】

スタチンがフルバスタチンである、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 2 3】

フルバスタチンが 2 m g ～ 5 0 m g の範囲で存在する、請求項 2 2 に記載の剤形。

【請求項 2 4】

スタチンがイタバスタチンである、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 2 5】

イタバスタチンが 0 . 2 m g ～ 1 0 0 m g の範囲で存在する、請求項 2 4 に記載の剤形。

30

【請求項 2 6】

スタチンがセリバスタチンである、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 2 7】

セリバスタチンが 0 . 0 5 m g ～ 2 m g の範囲で存在する、請求項 2 6 に記載の剤形。

【請求項 2 8】

フェノフィブラートが固体である、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 2 9】

フェノフィブラートが結晶質である、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 3 0】

微粒子が 5 μ m より小さな体積加重平均サイズを有する、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

40

【請求項 3 1】

微粒子が 4 μ m より小さな体積加重平均サイズを有する、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 3 2】

微粒子が 3 μ m より小さな体積加重平均サイズを有する、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 3 3】

微粒子が 2 μ m より小さな体積加重平均サイズを有する、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

50

【請求項 3 4】

微粒子が $1\ \mu\text{m}$ より小さな体積加重平均サイズを有する、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 3 5】

微粒子が $0.5\ \mu\text{m}$ より小さな体積加重平均サイズを有する、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 3 6】

微粒子が、均質化、微小流動化、熱融解微小流動化および音波処理からなる群より選択される方法により調製されている、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 3 7】

微粒子が、微粉碎法、沈殿法、乳化法、溶媒蒸発噴霧法、液化ガスを利用する粒子調製法、および超臨界流体を利用する粒子調製法からなる群より選択される方法により調製されている、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 3 8】

40mg ～ 300mg の範囲にある重量のフェノフィブラートを含有する、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 3 9】

40mg 、 50mg 、 51mg 、 52mg 、 53mg 、 54mg 、 67mg 、 100mg 、 102mg 、 103mg 、 104mg 、 134mg 、 150mg 、 153mg 、 156mg 、 159mg 、 160mg 、 200mg 、 213mg 、 250mg 、および 300mg のフェノフィブラートからなる群より選択される重量のフェノフィブラートを含有する、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 4 0】

さらに、1 種以上の医薬的に許容しうる賦形剤を含んでなる、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 4 1】

さらに、単糖類、二糖類、三糖類、スクロース、ラフィノース、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、トレハロース、グリセロール、デキストロース、フルクトース、ペントース、ヘキソース、キシリトールおよびそれらの混合物からなる群より選択される 1 種以上の賦形剤を含んでなる、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 4 2】

リン脂質表面活性物質がリン脂質の混合物を含んでなる、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 4 3】

リン脂質表面活性物質が、飽和リン脂質、不飽和リン脂質、天然由来のリン脂質、合成リン脂質、および半合成リン脂質からなる群より選択される、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 4 4】

リン脂質表面活性物質が、Lipoid E80、Lipoid EPC、Lipoid SPC、DMPG、Phospholipon 100H、水素化大豆ホスファチジルコリン、Phospholipon 90H、Lipoid SPC-3、卵リン脂質、精製卵リン脂質、およびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 4 5】

カプセルを含んでなる、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 4 6】

錠剤を含んでなる、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 4 7】

水または飲料中に分散しうる粉末を含んでなる、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 4 8】

10

20

30

40

50

さらに増量剤を含んでなる、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 49】

請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形の調製方法であって、以下の工程：

(a) 水性担体中のフェノフィブラートとリン脂質物質の混加物を、有機溶媒の非存在下、フェノフィブラートの融点以上の第 1 の温度範囲内において高剪断で混合して、フェノフィブラートが溶融している加熱懸濁液を形成させ；

(b) 前記加熱懸濁液を、第 1 の圧力範囲において前記第 1 の温度範囲内で均質化して、フェノフィブラートを含有する加熱ホモジネートを形成させ；

(c) 前記加熱ホモジネートを、フェノフィブラートの融解温度未満の第 2 の温度範囲に冷却して、フェノフィブラートを含有する一時的に安定な冷却ホモジネートを形成させ；

(d) 前記冷却ホモジネートに、フェノフィブラートの融解温度未満の第 2 の温度範囲内で第 2 の圧力範囲において粒子安定化高エネルギー法を適用して、フェノフィブラートを含有する小粒子の冷却分散系を形成させ；そして、

(e) 前記冷却分散系を乾燥して、フェノフィブラートを含有する乾燥小粒子を形成させる、
を含んでなる方法。

10

【請求項 50】

さらに、工程 (a)～(d) のいずれかでスタチンを加える工程を含んでなる、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

スタチンが水溶性である、請求項 50 に記載の方法。

20

【請求項 52】

スタチンが水不溶性または水難溶である、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 53】

さらに、工程 (a)～(d) のいずれかで 1 種以上の増量剤を添加することを含んでなる、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 54】

増量剤が、単糖類、二糖類、三糖類、スクロース、ラフィノース、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、トレハロース、グリセロール、デキストロース、フルクトース、糖、ペントース、ヘキソース、キシリトールおよびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 53 に記載の方法。

30

【請求項 55】

増量剤が、トレハロース、スクロース、ラフィノース、ソルビトールおよびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 53 に記載の方法。

【請求項 56】

リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラートを含有する乾燥小粒子をスタチンとブレンドすることを含んでなる方法により調製される、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 57】

さらに、1 種以上の医薬的に許容しうる賦形剤を含んでなる、請求項 1～4 のいずれかに記載の剤形。

40

【請求項 58】

リン脂質物質が、Lipoid E80、Lipoid EPC、Lipoid SPC、DMPG、Phospholipon 100H、Lipoid SPC-3、卵リン脂質、精製卵リン脂質、およびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 59】

リン脂質物質が Lipoid E80 である、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 60】

第 1 の温度範囲が、フェノフィブラートの融点からフェノフィブラートの融点の 20℃ 上

50

までである、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 61】

第 2 の温度範囲が 4℃～40℃であり、フェノフィブラートが溶融していない、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 62】

水性担体が、水、滅菌水、注射用蒸留水、および 4～10 の pH を有するリン酸緩衝水からなる群より選択される、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 63】

水性担体が、7～9 の pH を有するリン酸緩衝水である、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 64】

第 1 の圧力範囲が 2000～30000 psi である、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 65】

第 2 の圧力範囲が 18000～5000 psi である、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 66】

小粒子が、0.05～2 μm の範囲にあるサイズを有する、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 67】

患者における脂質異常症およびリポタンパク異常症の処置方法であって、前記患者に、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の剤形を投与することを含んでなり、該剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としている患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、脂肪含有食を摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の少なくとも 80% である、前記処置方法。

【請求項 68】

患者における脂質異常症およびリポタンパク異常症の処置方法であって、前記患者に、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の剤形を投与することを含んでなり、該剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも 1000 カロリーで 50% が脂肪からなるものを摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の 80% を超える、前記処置方法。

【請求項 69】

患者における脂質異常症およびリポタンパク異常症の処置方法であって、前記患者に、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の経口剤形を投与することを含んでなり、該剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者の血液中へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも 1000 カロリーで 50% が脂肪からなるものを摂食時の前記患者の血液中への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の 85%～115% である、前記処置方法。

【請求項 70】

患者における脂質異常症およびリポタンパク異常症の処置方法であって、前記患者に、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の経口剤形を投与することを含んでなり、該剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも 1000 カロリーで 50% が脂肪からなるものを摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラー

10

20

30

40

50

ト活性種のAUC分量の少なくとも85%である、前記処置方法。

【請求項71】

投与が1日1回である、請求項67～70に記載の処置方法。

【請求項72】

投与が1日2回である、請求項67～70に記載の処置方法。

【請求項73】

投与が1日3～5回である、請求項67～70に記載の処置方法。

【請求項74】

脂質異常症が、高コレステロール血症、高脂質血症、高トリグリセリド血症またはそれらの組合わせを含んでなる、請求項67～70に記載の処置方法。

10

【請求項75】

フィルムコーティング錠剤、防湿性錠剤、および医薬的に許容しうるポリマーでコーティングされている錠剤からなる群より選択される、請求項46の錠剤。

【請求項76】

スタチンと、リン脂質安定剤により安定化されているフィブラート小粒子とを含有する医薬的に有効な量の組成物；糖；および所望により炭水化物から誘導されたアルコールを含んでなる、経口投与のためのカプセルまたは錠剤剤形であって、前記量の前記剤形が、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効なレベルのフィブラート活性種を提供し、絶食状態にある患者の血液中へのフェノフィブラート活性種の該レベルが、摂食状態にある前記患者が受け取る前記フィブラート活性種のレベルと20%未満の差で異なっている、前記カプセルまたは錠剤剤形。

20

【請求項77】

スタチンと、炭水化物増量剤と、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の剤形であって、該剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としている患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、脂肪含有食を摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の少なくとも80%である、前記剤形。

【請求項78】

スタチンと、炭水化物増量剤と、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の剤形であって、該剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも1000カロリーで50%が脂肪からなるものを摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の80%を超える、前記剤形。

30

【請求項79】

スタチンと、炭水化物増量剤と、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の経口剤形であって、該剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者の血液中へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも1000カロリーで50%が脂肪からなるものを摂食時の前記患者の血液中への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の85%～115%である、前記経口剤形。

40

【請求項80】

スタチンと、炭水化物増量剤と、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の経口剤形であって、該剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時

50

の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも1000カロリーで50%が脂肪からなるものを摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種のAUC分量の少なくとも85%である、前記経口剤形。

【請求項81】

微粒子がリン脂質表面活性物質の存在下で調製されている、請求項77～80のいずれかに記載の剤形。

【請求項82】

スタチンが水溶性である、請求項77～80のいずれかに記載の剤形。

【請求項83】

スタチンが水不溶性または水難溶性である、請求項77～80のいずれかに記載の剤形。 10

【請求項84】

スタチンが、微粒子の形にあるか、または微粒子の構成成分である、請求項83に記載の剤形。

【請求項85】

スタチンが、1種以上の表面活性物質により安定化されている微粒子の形にあるか、または1種以上の表面活性物質により安定化されている微粒子の構成成分である、請求項77～80のいずれかに記載の剤形。

【請求項86】

表面活性物質がリン脂質を含んでなる、請求項85に記載の剤形。

【請求項87】

スタチンが、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンおよびセリバスタチンからなる群より選択される、請求項77～80のいずれかに記載の剤形。 20

【請求項88】

スタチンがロバスタチンである、請求項77～80のいずれかに記載の剤形。

【請求項89】

ロバスタチンが2mg～50mgの範囲で存在する、請求項88に記載の剤形。

【請求項90】

スタチンがプラバスタチンである、請求項77～80のいずれかに記載の剤形。

【請求項91】

プラバスタチンが2mg～50mgの範囲で存在する、請求項90に記載の剤形。 30

【請求項92】

スタチンがシンバスタチンである、請求項77～80のいずれかに記載の剤形。

【請求項93】

シンバスタチンが2mg～100mgの範囲で存在する、請求項92に記載の剤形。

【請求項94】

スタチンがアトルバスタチンである、請求項77～80のいずれかに記載の剤形。

【請求項95】

アトルバスタチンが2mg～100mgの範囲で存在する、請求項94に記載の剤形。

【請求項96】

スタチンがロスバスタチンである、請求項77～80のいずれかに記載の剤形。 40

【請求項97】

ロスバスタチンが2mg～100mgの範囲で存在する、請求項96に記載の剤形。

【請求項98】

スタチンがフルバスタチンである、請求項77～80のいずれかに記載の剤形。

【請求項99】

フルバスタチンが2mg～50mgの範囲で存在する、請求項98に記載の剤形。

【請求項100】

スタチンがイタバスタチンである、請求項77～80のいずれかに記載の剤形。

【請求項101】

イタバスタチンが 0.2 mg ~ 100 mg の範囲で存在する、請求項 100 に記載の剤形。

【請求項 102】

スタチンがセリバスタチンである、請求項 77 ~ 80 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 103】

セリバスタチンが 0.05 mg ~ 2 mg の範囲で存在する、請求項 102 に記載の剤形。

【請求項 104】

フェノフィブラートが固体である、請求項 77 ~ 80 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 105】

フェノフィブラートが結晶質である、請求項 77 ~ 80 のいずれかに記載の剤形。

10

【請求項 106】

微粒子が 5 μm より小さな体積加重平均サイズを有する、請求項 77 ~ 80 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 107】

微粒子が 4 μm より小さな体積加重平均サイズを有する、請求項 77 ~ 80 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 108】

微粒子が 3 μm より小さな体積加重平均サイズを有する、請求項 77 ~ 80 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 109】

微粒子が 2 μm より小さな体積加重平均サイズを有する、請求項 77 ~ 80 のいずれかに記載の剤形。

20

【請求項 110】

微粒子が 1 μm より小さな体積加重平均サイズを有する、請求項 77 ~ 80 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 111】

微粒子が 0.5 μm より小さな体積加重平均サイズを有する、請求項 77 ~ 80 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 112】

微粒子が、均質化、微小流動化、熱融解微小流動化および音波処理からなる群より選択される方法により調製されている、請求項 77 ~ 80 のいずれかに記載の剤形。

30

【請求項 113】

微粒子が、微粉碎法、沈殿法、乳化法、溶媒蒸発噴霧法、液化ガスを利用する粒子調製法、および超臨界流体を利用する粒子調製法からなる群より選択される方法により調製されている、請求項 77 ~ 80 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 114】

40 mg ~ 300 mg の範囲にある重量のフェノフィブラートを含有する、請求項 77 ~ 80 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 115】

40 mg、50 mg、51 mg、52 mg、53 mg、54 mg、67 mg、100 mg、102 mg、103 mg、104 mg、134 mg、150 mg、153 mg、156 mg、159 mg、160 mg、200 mg、213 mg、250 mg、および 300 mg のフェノフィブラートからなる群より選択される重量のフェノフィブラートを含有する、請求項 77 ~ 80 のいずれかに記載の剤形。

40

【請求項 116】

さらに、1 種以上の医薬的に許容しうる賦形剤を含んでなる、請求項 77 ~ 80 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 117】

炭水化物が糖である、請求項 77 ~ 80 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 118】

50

炭水化物が、単糖類、二糖類、三糖類、スクロース、ラフィノース、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、トレハロース、グリセロール、デキストロース、フルクトース、ペントース、ヘキソース、キシリトールおよびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 77～80 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 119】

リン脂質表面活性物質がリン脂質の混合物を含んでなる、請求項 77～80 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 120】

リン脂質表面活性物質が、飽和リン脂質、不飽和リン脂質、天然由来のリン脂質、合成リン脂質および半合成リン脂質からなる群より選択される、請求項 77～80 のいずれかに記載の剤形。 10

【請求項 121】

リン脂質表面活性物質が、Lipoid E80、Lipoid EPC、Lipoid SPC、DMPG、Phospholipon 100H、水素化大豆ホスファチジルコリン、Phospholipon 90H、Lipoid SPC-3、卵リン脂質、精製卵リン脂質、およびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 77～80 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 122】

カプセルを含んでなる、請求項 77～80 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 123】

錠剤を含んでなる、請求項 77～80 のいずれかに記載の剤形。 20

【請求項 124】

水または飲料中に分散しうる粉末を含んでなる、請求項 77～80 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 125】

請求項 77～80 のいずれかに記載の剤形の調製方法であって、以下の工程：

(a) 水性担体中のフェノフィブラートとリン脂質物質の混加物を、有機溶媒の非存在下、フェノフィブラートの融点以上の第 1 の温度範囲内において高剪断で混合して、フェノフィブラートが溶融している加熱懸濁液を形成させ；

(b) 前記加熱懸濁液を、第 1 の圧力範囲において前記第 1 の温度範囲内で均質化して、フェノフィブラートを含有する加熱ホモジネートを形成させ； 30

(c) 前記加熱ホモジネートを、フェノフィブラートの融解温度未満の第 2 の温度範囲に冷却して、フェノフィブラートを含有する一時的に安定な冷却ホモジネートを形成させ；

(d) 前記冷却ホモジネートに、フェノフィブラートの融解温度未満の第 2 の温度範囲内で第 2 の圧力範囲において粒子安定化高エネルギー法を適用して、フェノフィブラートを含有する小粒子の冷却分散系を形成させ；そして、

(e) 前記冷却分散系を乾燥して、フェノフィブラートを含有する乾燥小粒子を形成させる、

を含んでなり、該方法がさらに、工程 (a)～(e) のいずれかで炭水化物増量剤を添加することを含んでなり、該方法がさらに、工程 (a)～(e) のいずれかでスタチンを添加することを含んでなる、前記調製方法。 40

【請求項 126】

スタチンが水溶性である、請求項 125 に記載の方法。

【請求項 127】

スタチンが水不溶性または水難溶性である、請求項 125 に記載の方法。

【請求項 128】

さらに、工程 (a)～(e) のいずれかで他の増量剤を添加することを含んでなる、請求項 125 に記載の方法。

【請求項 129】

炭水化物が糖である、請求項 125 に記載の方法。 50

【請求項 130】

炭水化物が、単糖類、二糖類、三糖類、スクロース、ラフィノース、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、トレハロース、グリセロール、デキストロース、フルクトース、糖、ペントース、ヘキソース、キシリトールおよびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 125 に記載の方法。

【請求項 131】

増量剤が、トレハロース、スクロース、ラフィノース、ソルビトールおよびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 125 に記載の方法。

【請求項 132】

リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラートを含む乾燥小粒子をスタチンとブレンドすることを含んでなる方法により調製される、請求項 77～80 のいずれかに記載の剤形。 10

【請求項 133】

さらに、1 種以上の医薬的に許容しうる賦形剤を含んでなる、請求項 77～80 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 134】

リン脂質物質が、Lipoid E80、Lipoid EPC、Lipoid SPC、DMPG、Phospholipon 100H、Lipoid SPC-3、卵リン脂質、精製卵リン脂質、およびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 125 に記載の方法。 20

【請求項 135】

リン脂質物質が Lipoid E80 である、請求項 125 に記載の方法。

【請求項 136】

第 1 の温度範囲が、フェノフィブラートの融点からフェノフィブラートの融点の 20℃ 上までである、請求項 125 に記載の方法。

【請求項 137】

第 2 の温度範囲が 4℃～40℃であり、フェノフィブラートが溶融していない、請求項 125 に記載の方法。

【請求項 138】

水性担体が、水、滅菌水、注射用蒸留水、および 4～10 の pH を有するリン酸緩衝水からなる群より選択される、請求項 125 に記載の方法。 30

【請求項 139】

水性担体が、7～9 の pH を有するリン酸緩衝水である、請求項 125 に記載の方法。

【請求項 140】

第 1 の圧力範囲が 2000～30000 psi である、請求項 125 に記載の方法。

【請求項 141】

第 2 の圧力範囲が 18000～5000 psi である、請求項 125 に記載の方法。

【請求項 142】

小粒子が、0.05～2 μm の範囲にあるサイズを有する、請求項 125 に記載の方法。

【請求項 143】

患者における脂質異常症およびリポタンパク異常症の処置方法であって、前記患者に、スタチンと、炭水化物増量剤と、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の剤形を投与することを含んでなり、該剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としている患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、脂肪含有食を摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の少なくとも 80% である、前記処置方法。 40

【請求項 144】

患者における脂質異常症およびリポタンパク異常症の処置方法であって、前記患者に、ス 50

タチンと、炭水化物増量剤と、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の剤形を投与することを含んでなり、該剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも1000カロリーで50%が脂肪からなるものを摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の80%を超える、前記処置方法。

【請求項145】

患者における脂質異常症およびリポタンパク異常症の処置方法であって、前記患者に、スタチンと、炭水化物増量剤と、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の経口剤形を投与することを含んでなり、該剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者の血液中へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも1000カロリーで50%が脂肪からなるものを摂食時の前記患者の血液中への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の85%～115%である、前記処置方法。 10

【請求項146】

患者における脂質異常症およびリポタンパク異常症の処置方法であって、前記患者に、スタチンと、炭水化物増量剤と、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の経口剤形を投与することを含んでなり、該剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも1000カロリーで50%が脂肪からなるものを摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種のAUC分量の少なくとも85%である、前記処置方法。 20

【請求項147】

投与が1日1回である、請求項143～146に記載の処置方法。

【請求項148】

投与が1日2回である、請求項143～146に記載の処置方法。 30

【請求項149】

投与が1日3～5回である、請求項143～146に記載の処置方法。

【請求項150】

脂質異常症が、高コレステロール血症、高脂質血症、高トリグリセリド血症またはそれらの組合わせを含んでなる、請求項143～146に記載の処置方法。

【請求項151】

フィルムコーティング錠剤、防湿性錠剤、および医薬的に許容しうるポリマーでコーティングされている錠剤からなる群より選択される、請求項123の錠剤。

【請求項152】

冷却分散系を噴霧乾燥または凍結乾燥により乾燥する、請求項49または125に記載の方法。 40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、脂質異常症(dyslipidemia)、高脂質血症、高コレステロール血症および関連状態を伴う患者の処置に治療的に有効な組成物および方法であって、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA(HMG-CoA)還元酵素阻害薬すなわちスタチンと、フィブラートとの一剤形での組合わせを含んでなる組成物および方法に関する。これらは、一緒に製剤されていて、処置を必要としている患者の血液中に取り込まれる治療的に有効な量のヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬と治療的に有効な量のフィブ 50

ラートとを同時に提供する。ここで、血液中に取り込まれるフィブラートの量は、その剤形の投与直前に患者が摂取した食物の有無または食物中の脂肪レベルによって実質的に影響を受けない。本発明の組成物は、そのような状態になりがちな患者における I I I 型高リポタンパク血症の防止にも有用である。

【0002】

詳細には、本発明は、スタチンと、炭水化物増量剤と、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の経口剤形に関する。ここで、その剤形は、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としている患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量は、脂肪含有食の摂食時、特に少なくとも 1000 カロリーで 50% が脂肪からなるものを摂食時に前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の少なくとも 80% および特に少なくとも 85%、詳細にはフェノフィブラート活性種の AUC 分量を提供する。

10

背景

ヒトにおいて、コレステロールおよびトリグリセリド (TG) は、血流中のリポタンパク複合体の一部であり、超遠心分離により高比重リポタンパク (HDL)、中間比重リポタンパク (IDL)、低比重リポタンパク (LDL)、および超低比重リポタンパク (VLDL) 画分に分離することができる。コレステロールおよびトリグリセリドは肝臓で合成され、VLDL 中に組み込まれ、血漿中に放出される。高レベルの総コレステロール (総-C)、LDL-C、およびアポリポタンパク B (アポー B、LDL-C のための膜複合体) は、ヒトのアテローム性動脈硬化を促進し、低下したレベルの HDL-C およびその輸送複合体であるアポリポタンパク A は、アテローム性動脈硬化の発生に関連づけられている。ヒトにおける心血管性の罹患率および死亡率は、総-C および LDL-C のレベルに伴い直接的に、HDL-C のレベルに伴い反対に、変動することができる。

20

【0003】

経口投与されるスタチンは、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬であり、低比重リポタンパク (LDL) コレステロールを低下させるために患者に用いられる。これに相補的なものは経口投与されるフィブラートであり、トリグリセリドに富むリポプロテインを低下させ、高比重リポタンパク (HDL) を上昇させ、アテローム誘発性の濃密な LDL を低下させるために患者に用いられる。スタチンまたはフィブラートを摂取している患者は、脂肪含量が低くかつ変動可能な治療食を取っていることが多い。

30

【0004】

患者によるフェノフィブラートなどのフィブラートの摂取は、正の食物効果 (positive food effect) (以下、単に食物効果とよぶ) に敏感である。正の食物効果 (すなわち食物効果) は、絶食患者により所定の経口剤形から血液中に取り込まれた活性薬物の量が、その剤形の投与時間の直前に脂肪含有食を取った同一患者により同一剤形から血液中に取り込まれた活性薬物の量より少ないときに、存在する。負の食物効果は、絶食患者により所定の経口剤形から血液中に取り込まれた活性薬物の量が、その剤形の投与時間の直前に脂肪含有食を取った同一患者により同一剤形から血液中に取り込まれた活性薬物の量より多いときに、存在する。本発明の組成物は一般に、正の食物効果を示す。

40

【0005】

重症の原発性高コレステロール血症を伴う患者は、しばしば、190 mg/dL (4.9 mmol/L) を超える低比重リポタンパク (LDL) コレステロールの血中レベルおよび最高 350 mg/dL (3.9 mmol/L) のトリグリセリドレベルを示す。治療食および単一薬物療法の使用は、随伴性のトリグリセリド上昇の有無にかかわらず原発性で重症の高コレステロール血症を伴う患者において、LDL コレステロールおよびトリグリセリドを、標的値に到達させるのに足る適切さで常に低下させるとは限らない。これらの患者では、相補的なフィブラート療法とスタチン療法の組合わせが、望ましい可能性があ

50

る。

【0006】

HMG-CoA還元酵素（3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA）は、コレステロールの生合成における律速反応（メバロン酸）を触媒するミクロソーム酵素である。スタチン化合物は、HMG-CoA還元酵素を阻害するHMG-CoA還元酵素阻害薬であり、したがってコレステロール合成を阻害または妨害する。コレステロール合成の阻害は、血中コレステロールレベルの低減をもたらすことができる。

【0007】

多くの天然もしくは合成的に得られたまたは合成的に修飾された化合物が、HMG-CoA還元酵素を阻害することが見いだされている。これらの化合物は、本発明の実施に有用な薬剤のカテゴリーを形成する。従来、これらの薬剤は、高コレステロール血症を伴う個人を処置するために用いられてきた。例には、市販されているスタチン、例えば、米国特許第4231938号に開示されているロバスタチンおよびメビノリン；米国特許第4346227号に開示されているプラバスタチンおよびプラバスタチンナトリウム；EP0114027および米国特許第4739073号に開示されているフルバスタチンおよびフルバスタチンナトリウムおよびXU 62-320；米国特許第5273995号に開示されているアトルバスタチン；EP304063に開示されており、NK-104としても知られるイタバスタチン；米国特許第3983140号に開示されているメバスタチン；米国特許第4448784号および米国特許第4450171号に開示されているロスバスタチン、ベロスタチン(velostatin)およびシンビノリン(synvinolin)およびシンバスタチン；米国特許第5622985号、米国特許第5135935号、米国特許第5356896号、米国特許第4920109号、米国特許第5286895号、米国特許第5262435号、米国特許第5260332号、米国特許第5317031号、米国特許第5283256号、米国特許第5256689号、米国特許第5182298号、米国特許第5369125号、米国特許第5302604号、米国特許第5166171号、米国特許第5202327号、米国特許第5276021号、米国特許第5196440号、米国特許第5091386号、米国特許第5091378号、米国特許第4904646号、米国特許第5385932号、米国特許第5250435号、米国特許第5132312号、米国特許第5130306号、米国特許第5116870号、米国特許第5112857号、米国特許第5102911号、米国特許第5098931号、米国特許第5081136号、米国特許第5025000号、米国特許第5021453号、米国特許第5017716号、米国特許第5001144号、米国特許第5001128号、米国特許第4997837号、米国特許第4996234号、米国特許第4994494号、米国特許第4992429号、米国特許第4970231号、米国特許第4968693号、米国特許第4963538号、米国特許第4957940号、米国特許第4950675号、米国特許第4946864号、米国特許第4946860号、米国特許第4940800号、米国特許第4940727号、米国特許第4939143号、米国特許第4929620号、米国特許第4923861号、米国特許第4906657号、米国特許第4906624号、RE36520、および米国特許第4897402号に開示されているセリバスタチンおよび多くのその他のもの；が含まれ、これら特許の開示内容を、本明細書中で参考として援用する。

【0008】

ロバスタチンは、不活性ラクトンであり、*Aspergillus terreus*株から単離される白色の非吸湿性結晶質粉末であり、水に不溶でエタノール、メタノールおよびアセトニトリルにわずかに溶解する。ロバスタチンは、経口摂取後、対応する（β）-ヒドロキシ酸に加水分解される。この代謝産物は、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA（HMG-CoA）還元酵素の阻害薬である。経口投与用にMevacorとして製剤された場合、錠剤は、10～40mgのロバスタチンを、医薬的に許容しうる賦形剤、例えば、セルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、デンプンおよび防腐剤のブチルヒドロキシアニソールと一緒に含有することができる。別個に摂取

される場合、ロバスタチンは、関連する高脂質血症を処置することができ、例えば、血漿総-C、LDL-C、総-C/HDL-C比およびLDL-C/HDL-C比を低減し、HDL-Cを上昇させ、VLDL-Cおよび血漿トリグリセリドTGを適度に低下させることができる。Mevacorは、原発性高コレステロール血症（IIaおよびIIb型）を伴う患者において、総-CおよびLDL-Cを標的レベルに低下させ、高い総-CおよびLDL-Cレベルを低減することができる。夕方に与えられる1回1日量は、午前中に与えられる同一用量より効果が高い可能性がある。これは、おそらくコレステロールがおもに夜間に合成されるためである。推奨開始用量のMevacorを、好ましくは食事と共に与える。1日1回20mgを夕食と共に与えることができる。5～30℃（41～86°F）での貯蔵が好ましい。

10

【0009】

フルバスタチン（フルバスタチンナトリウムとしても知られる）は、合成HMG-CoA還元酵素阻害薬であり、水、エタノールおよびメタノールに可溶で白色～淡黄色の吸湿性粉末である。経口投与用にLescol（登録商標）として製剤された場合、カプセルは、20～40mgのフルバスタチンを、医薬的に許容しうる賦形剤、例えば、ゼラチン、ステアリン酸マグネシウム、微結晶セルロース、α化デンプン、ベンガラ、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、二酸化チタン、黄色酸化鉄(yellow iron oxide)および他の成分と一緒に含有することができる。フルバスタチンナトリウムは、総-C、LDL-CおよびアポリポタンパクBを低減し、トリグリセリド(TG)を適度に低下させる一方、変動しうる規模でHDL-Cを上昇させる。経口投与後、フルバスタチンは、急速かつ完全に吸収され、1時間未満でピーク濃度に到達する。食物と一緒に投与すると、吸収の速度は低下するが、その程度は低下しない。フルバスタチンナトリウムは、原発性高コレステロール血症および混合脂質異常症（フレデリクソンIIa型およびIIb型）を伴う患者における高い総コレステロール（総-C）、LDL-C、TGおよびアポBレベルの処置において、治療食の補助剤として指示されている。また、冠状動脈性心疾患を伴う患者において、冠状動脈アテローム性硬化の進行を遅らせるために、総コレステロールおよびLDLコレステロールを標的レベルに低下させるための処置方針の一部としても指示されている。

20

【0010】

アトルバスタチン（またはアトルバスタチンカルシウム2：1）は、pH 4以下の水溶液に不溶で、蒸留水、pH 7.4のリン酸緩衝液およびアセトニトリルにごくわずかに溶解し、エタノールにわずかに溶解し、メタノールに易溶の、白色～灰色がかった白色の結晶質三水和物粉末である。経口投与用にLipitor（登録商標）錠剤に製剤された場合、錠剤は、10～80mgのアトルバスタチンのほかに、医薬的に許容しうる賦形剤、例えば、炭酸カルシウム、USP；カンデリラワックス、FCC；クロスカルメロースナトリウム、NF；ヒドロキシプロピルセルロース、NF；ラクトース一水和物、NF；ステアリン酸マグネシウム、NF；微結晶セルロース、NF；Opadry White YS-1-7040（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、タルク、二酸化チタン）；ポリソルベート80、NF；およびシメチコン乳剤を含有することができる。アトルバスタチンは、同型接合および異型接合の家族性高コレステロール血症、非家族性の形の高コレステロール血症、および混合脂質異常症を伴う患者において、総-C、LDL-C、およびアポBを低減することができる。アトルバスタチンはまた、VLDL-CおよびTGを低減し、HDL-CおよびアポリポタンパクA-1に変動しうる上昇をもたらすことができる。アトルバスタチンは、孤立性(isolated)高トリグリセリド血症を伴う患者において、総-C、LDL-C、VLDL-C、アポB、TGおよび非HDL-Cを低減することができ、HDL-Cを上昇させることができる。アトルバスタチンは、低β-リポタンパク血症を伴う患者において、中間比重リポタンパクコレステロール(IDL-C)を低減することができる。CmaxおよびAUCによる評価では、食物は薬物吸収の速度および程度を低下させるが、LDL-Cの低減は、アトルバスタチンを食物と一緒に投与したか否かにかかわらず同様である。アトルバスタチンは、1日

30

40

50

のうち何時でも、食物と一緒にまたは食物なしで、1回量として投与することができる。アトルバスタチンは、高コレステロール血症および混合脂質異常症を伴う患者において、総-C、LDL-C、VLDL-C、アポBおよびTGを低減することができ、HDL-Cを上昇させることができる。

【0011】

シンバスタチンは、実質的に水に不溶で、クロロホルム、メタノールおよびエタノールに易溶の、白色～灰色がかった白色で非吸湿性の結晶質粉末である。シンバスタチンは、*Aspergillus terreus*の発酵生成物から合成的に誘導される。経口摂取後、不活性ラクトンであるシンバスタチンは、対応する(β)-ヒドロキシ酸の形に加水分解され、これは、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-コエンザイムA(HMG-CoA)還元酵素の阻害薬である。経口投与用にZocorとして製剤された場合、錠剤は、5mg～80mgのシンバスタチンのほかに、医薬的に許容しうる賦形剤であるセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化鉄、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、デンプン、タルク、二酸化チタン、ならびに他の成分、例えば、防腐剤として加えることができるブチルヒドロキシアニソールを含有することができる。シンバスタチンは、低脂肪食の直前に投与した場合、摂食-絶食効果(fed-fasted effect)を示さない。シンバスタチンは、総-C、LDL-C、総-C/HDL-C比、およびLDL-C/HDL-C比を低減すると同時にTGを低下させ、HDL-Cを上昇させることができる。

10

【0012】

セリバスタチン(またはセリバスタチンナトリウム)は、水、メタノールおよびエタノールに可溶で、アセトンにごくわずかに溶解する、白色～灰色がかった白色で吸湿性の非晶質粉末である。セリバスタチンナトリウムは、コレステロールの生合成における早期の律速段階でHMG-CoAからメバロン酸への変換を触媒する酵素3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-コエンザイムA(HMG-CoA)還元酵素の、鏡像異性的に純粋な合成競合阻害薬である。コレステロールの生合成が阻害されると、肝細胞におけるコレステロールレベルが低下し、これによりLDL受容体の合成が促され、細胞でのLDL粒子の取込みが増加する。これは、血漿コレステロール濃度の低下をもたらす可能性がある。Baycol(登録商標)として製剤された場合、セリバスタチンナトリウム錠剤は、0.2～0.8mgのセリバスタチンナトリウムを経口投与用に含有することができ、食物と一緒にまたは食物なしで摂取することができる。その他の錠剤成分は、医薬的に許容しうる賦形剤、例えば、マンニトール、ステアリン酸マグネシウム、水酸化ナトリウム、クロスボビドン、ポビドン、酸化鉄黄色(iron oxide yellow)、メチルヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、および二酸化チタンを含むことができる。高コレステロール血症を伴う患者において、セリバスタチンナトリウムは、血漿総コレステロール、LDL-C、およびアポリポタンパクB、VLDL-Cおよび血漿トリグリセリドのレベルを低減することができ、血漿HDL-CおよびアポリポタンパクA-1を上昇させる。セリバスタチンの全身暴露(曲線下面積、AUC)およびC_{max}は食物効果に敏感でないが、0.2mgの1日1回用量は、0.1mgの1日2回用量より効果的であることができる。セリバスタチンナトリウムは、原発性高コレステロール血症および混合脂質異常症(フレデリクソンIIa型およびIIb型)を伴う患者において、飽和脂肪およびコレステロールの食事制限ならびに他の単独の非薬理学的対策に対する応答が適切でない場合に、高い総-C、LDL-C、アポBおよびTGを低減し、かつHDL-Cレベルを上昇させるための治療食の補助剤として、有効であることができる。

20

30

40

【0013】

プラバスタチン(またはプラバスタチンナトリウム)は、白色～灰色がかった白色の微細または結晶質の粉末である。比較的極性の高い親水性化合物であり、pH 7.0で0.59の分配係数(オクタノール/水)を有する。メタノールおよび水に可溶(>300mg/mL)、イソプロパノールにわずかに溶解し、アセトン、アセトニトリル、クロロホルムおよびエーテルに実質上不溶である。経口投与用にPravacholとして製剤

50

された場合、錠剤は10～40mgのプラバスタチンを含有することができる。不活性成分は、医薬的に許容しうる賦形剤、例えば、クロスカルメロースナトリウム、ラクトース、酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、微結晶セルロースおよびポビドンを含むことができる。10mgの錠剤はベンガラも含有することができ、20mgの錠剤は黄色酸化鉄(III)も含有することができ、40mgの錠剤はGreen Lake Blend (D&C黄色No. 10-アルミニウムレーキとFD&C青色No. 1-アルミニウムレーキの混合物)も含有することができる。

【0014】

イタバスタチンはHMG-CoA還元酵素の阻害薬であり、約1mg～約20mg、好ましくは約2mg～約10mgを含有する錠剤で投薬することができる。

10

ロスバスタチンはHMG-CoA還元酵素の阻害薬であり、約4または5mg～約10または20mgを含有する錠剤で投薬することができ、Crestorとして製剤された場合、1日あたり最高約80mgの用量が報告されている。

【0015】

本発明に好ましいスタチンは、経口投与に有用なスタチンである。本発明にもっとも好ましいスタチンには、ロスバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンおよびセリバスタチンが含まれる。

【0016】

患者において、フェノフィブラートなどのフィブラートの経口用量からの活性薬物または活性種の血中レベルは、食物効果の影響を受けやすく(すなわち、摂食状態と絶食状態で変動しうる取込み)、結果として所定用量のフィブラートから受け取られる活性薬物種の量に変動が生じるが、大半のスタチンの有効性は、実質的に食物の有無によって弱められることはない。スタチンとフィブラート、例えばフェノフィブラートとの組み合わせ剤形では、食物を摂取するまたは摂取しないことは、所定投与レベルのスタチン存在下で、意外に高いまたは低いレベルの活性フィブラートを引き起こす可能性がある。血中フィブラートレベルの制御がこのように欠如していることは、筋障害および横紋筋融解などの望ましくない副作用を招く可能性があり、これらの副作用は、スタチン単独で、および患者に同時投与されたときのフィブラートとスタチンで、詳細にはゲンフィブロジルとロスバスタチンの同時投与の結果として、これまでに時折みられている。また、スタチンとフィブラートを別個の剤形で投与しても、例えば、患者が、その患者の状態が処置のために必要としている用量より多いまたは少ない用量でいずれかの別個の薬物を摂取することにより、一方または他方の個別剤形を過量または過少量に摂取する場合、いずれかの薬物が変動的に取り込まれる可能性が生じうる。これは、患者が一方または他方の薬物剤形を摂取し忘れたとき、あるいは、患者が、一方または他方の薬物剤形を摂取したことを忘れてしまい、続いて一方または両方の薬物剤形を2回もしくは3回またはそれより多く摂取するときに、起こる可能性がある。これは、高齢患者および記憶力の衰えた患者において、特に頻繁でありうる。

20

30

【0017】

したがって、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA(HMG-CoA)還元酵素阻害薬(すなわちスタチン)とフィブラートとの組み合わせを含んでなる単一の治療的に有効な経口剤形であって、絶食状態と摂食状態で患者に受け取られる両薬物の量に実質的な変動性を伴わずに、治療的に有効な量のHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)と治療的に有効な量のフィブラート活性種の両方の適切な送達を提供する剤形が、必要とされている。本発明の目的は、そのような剤形を提供することである。

40

【0018】

この点について、本発明は、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬と、固体フィブラートの微粒子の形にあるフィブラート、詳細にはフェノフィブラートとの組み合わせを含んでなる新規医薬組成物であって、その固体フィブラートの微粒子が、表面活性物質としてのリン脂質により安定化されており、経口投与したときに、摂食状態と絶食状態にある患者における両薬物の治療的に有効な量に、低減したin vivo変動

50

性を提供する、前記医薬組成物を提供する。本発明はさらに、スタチンと、固体フィブラートの微粒子の形にあるフィブラート、詳細にはフェノフィブラートとの組合わせを含んでなる新規医薬組成物であって、その固体フィブラートの微粒子が、表面活性物質としてのリン脂質により安定化されており、経口投与したときに、摂食患者と絶食患者における薬物のバイオアベイラビリティに、低減した *in vivo* 変動性を提供する、前記医薬組成物を提供する。

【0019】

詳細には、本発明は、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の経口的に投与される剤形のような剤形を提供する。ここで、その剤形は、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としている患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量は、脂肪含有食の摂食時に前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の少なくとも80%である。

10

【0020】

多くの疎水性薬物のバイオアベイラビリティは、その薬物を食物と一緒に投与すると改善することができる、すなわち、その薬物が食物効果を示すことが、長期にわたり知られている。患者は、薬物を食事時間に摂取するように指導されることが多い。食物効果のさまざまな説明が、例えば以下のように提唱されている：遅延した胃内容排出が、小腸到着前により多くの薬物が溶解するのを可能にし、それにより小腸内の特異的吸収部位での滞留時間を長くする；食物、特に脂肪および脂質などの疎水性食物成分による、薬物の直接的相互作用および可溶化；食物関連の肝血流量の増加が、初回通過代謝での低下を引き起こす；ならびに、増加した胃腸での分泌が、薬物の溶解性を改善することができる。

20

【0021】

フェノフィブラートなどのフィブラートを含有する剤形または多くの組成物が、高コレステロール血症、高脂質血症、高トリグリセリド血症および関連障害の処置のために、市販され、処方されてきた。薬物のバイオアベイラビリティ、したがってその有効性を向上させるために、フェノフィブラートの剤形に多くの改善がなされてきた。しかしながら、絶食患者における薬物のバイオアベイラビリティと、摂食患者における薬物のバイオアベイラビリティとの差異を、実質的に低減または克服することができる投与製剤が、なお必要とされている。

30

【0022】

フェノフィブラートすなわち2-[4-(4-クロロベンゾイル)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸1-メチルエチルエステルは、水難溶性化合物の例である。それは、p-クロロフェニル基およびp-イソプロピルオキシカルボニルイソプロポキシフェニル基を含有するベンゾフェノンであり、これらの基は共に実質的に疎水基である。フェノフィブラートは、79~82℃の範囲内にあると報告されている融点を示す(Physician's Desk Reference、1999年版、477頁)。これは、報告されている融点範囲が48~51℃である対称的に置換されていないベンゾフェノンの融点より高いが、報告されている範囲が144~146℃である対称的に置換されている4,4'-ジクロロベンゾフェノンの融点より低い(Aldrich Chemical Co. カタログ、1999)。

40

【0023】

フェノフィブラートは、効力のある脂質モジュレーター薬剤として働き、フィブラートクラスの薬物での既存製品に比べ、独特かつ顕著な臨床上的利点を提供する。フェノフィブラートは、高トリグリセリド血症患者における血漿トリグリセリドレベルと、高コレステロール血症および混合脂質異常症患者における血漿コレステロールおよびLDL-コレステロールに、実質的な低下をもたらす。

【0024】

フェノフィブラートは、実際には水に不溶である。通常、不十分または変動的にしか吸収

50

されず、食物と一緒に摂取しなければならない。フェノフィブラートはプロドラッグであり、吸収された後、組織および血漿エステラーゼによりその活性代謝産物であるフェノフィ布林(fenofibric)酸に加水分解される。血液または血漿中に見いだされるフェノフィブラートの主要代謝産物であるフェノフィ布林酸は、約20時間の消失半減期を有する。フェノフィ布林酸は、フェノフィブラートに薬理的活性をもたらすフェノフィブラート活性種である。

【0025】

フェノフィブラートは、フェノフィブラートと、医薬的に許容しうる賦形剤、例えば、ラクトース、 α 化デンプンおよびステアリン酸マグネシウムとを含有する硬質ゼラチンカプセルからなる医薬剤形(Lipidil(登録商標))で、はじめて市販された。経口投与後、食事中に、この従来型剤形の用量の約60%が吸収され、血液中にフェノフィ布林酸として見いだされている(Weil et al., The metabolism and disposition of 14C-fenofibrate in human volunteers, Drug. Metabol. Dispos. Biol. Fate. Chem., 18(1990)115-120)。

10

【0026】

従来、腸管吸収を改善するために、その他の医薬剤形が導入されていた(Lipidil Micro(登録商標))。欧州特許出願第330532号および米国特許第4895726号には、フェノフィブラート粉末が固体湿潤剤と共微細化(co-micronized)されているフェノフィブラート組成物が開示されている。ラウリル硫酸ナトリウムが、最適な湿潤剤として記載されている。そのようにして得られた共微細化粉末を、カプセル充填用の医薬的に許容しうる賦形剤、例えば、ラクトース、デンプン、架橋ポリビニルピロリドン(PVP)、およびステアリン酸マグネシウムと混合する。Lipidil Micro(登録商標)製剤と従来型剤形(Lipidil(登録商標))を比較する検討では、前者でバイオアベイラビリティにおける統計的に有意な向上が示されたが、食物効果の消失はなかった。この特許に係るフェノフィブラート製剤は、今のところ米国ではTricor Micronized(登録商標)の名称で市販されている。

20

【0027】

欧州特許出願第724877号には、リポタンパクの酸化に起因する障害を処置または防止するための、湿潤剤およびビタミンE成分(トコフェロールおよび/またはその有機酸エステル)と共微細化されているフェノフィブラート粉末が記載されている。

30

【0028】

米国特許第4800079号には、フェノフィブラートの制御放出を伴う、顆粒形にある薬用組成物が記載されている。各顆粒には、不活性コア、フェノフィブラートに基づく層、および保護層が含まれている。フェノフィブラートは、30 μ m以下の寸法の結晶質微粒子の形で存在する。

【0029】

米国特許第4961890号には、多層不活性マトリックス中の結晶質微粒子(直径において30 μ m未満)の形の間層に、フェノフィブラートを含有する制御放出製剤の調製方法が記載されている。

40

【0030】

欧州特許出願第757911号には、フェノフィブラート医薬剤形であって、フェノフィブラートが、非イオン性界面活性剤であるジエチレングリコールモノエチルエーテル(EMDG)中の溶液の状態にあるものが、記載されている。

【0031】

欧州特許出願第904781号には、溶融フェノフィブラート中の崩壊剤の固体分散系の顆粒を作成する方法であって、固体分散剤を溶融フェノフィブラート中にブレンドし、そのバルク混合物をトレー中で冷却して固化した後、その固体をスクリーンに通して微粉碎して顆粒を生産することによる方法が、記載されている。崩壊剤には、医薬的に許容しうる賦形剤であるデンプン、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリ

50

ウムおよびクロスポビドンなどのポリマーが含まれる。そのような崩壊剤は、水性媒体中で徐々に膨潤して溶解する。さらに、クロスポビドンの場合のように架橋している場合、高分子崩壊剤は、溶融薬物中に均一に溶解せず、むしろ単に溶融フェノフィブラート中に微小ドメインを形成する。これに加えて、高分子材料は、完全な相溶性を示さない物質中に分布されると、相分離現象を示す可能性がある。このことは、示差走査熱量測定法を用いて、フェノフィブラートがポリ（ビニルピロリドン）に相溶性を示さないことを見いだした、Sheu、M. T. et al., "Characterization and dissolution of fenofibrate solid dispersion systems", Int. J. Pharm. (1994), 103 (2), 137-46により、部分的に示されている。したがって、融解物中のバルク混合物を調製した後、固化して摩砕すると、顆粒中に不均一な分布および組成を引き起こす可能性がある。これは、活性成分のバイオアベイラビリティに悪影響を及ぼしうる。

【0032】

米国特許第5700471号には、水への溶解度が低い化合物の微細化方法であって、そのような化合物をそれらそれぞれの融点を超える温度に短時間暴露し、それらを水相または有機相に乱流で分散させ、続いてその相を冷却して微細粒子分散系を形成させることによる方法が、開示されている。しかしながら、ある種の物質および具体的にはフェノフィブラートは、それらの水性分散系が凝結して測定できないことから、有機溶媒をまったく用いないでは容易に処理できないことが明記されている（2列目、1～9行）。したがって、米国特許第5700471号の実施例2では、フェノフィブラートを直接水に分散させず、むしろ最初に4倍過剰量の水混和性有機溶媒（イソプロパノール）に溶解する。この溶媒は、次の工程で除去しなければならない。有機溶媒は、引火性リスク、作業者への暴露の危険、および潜在的な環境問題と、それらの貯蔵、製剤からの最終的な除去、および廃棄に関する追加費用との原因になる可能性がある。

【0033】

米国特許第4880634号には、水性コロイド懸濁液中の脂質ナノペレットを経口投与するための、薬理的に活性な物質を含有する賦形剤系の生産方法が記載されている。その方法は、少なくとも1種の界面活性剤、薬理的に活性な物質、および少なくとも1種の脂質の混合物の融解物を形成させ；その溶融混合物を脂質の融点を超える温度で水溶液中に分散させて、脂質ナノペレットを形成させ；その懸濁液を脂質の融点未満に冷却する；ことからなる。動物性および植物性リン脂質、例えばレシチンおよびその水素化形をその方法に用いることができるが、クロロホルムの使用が、ホスホリポン100Hを挙げている実施例に教示されている。薬理的に有効な物質を、溶融形にある融解脂質に加えるか、または溶融脂質に溶解もしくは分散させることができる。

【0034】

米国特許第4895726号には、フェノフィブラート粒子と固体界面活性剤との共微細化混合物を含有するフェノフィブラートのゼラチンカプセル剤形が開示されている。その剤形は、微細化フェノフィブラート単独、または続いて固体界面活性剤と混合した微細化フェノフィブラートに比べて、フェノフィブラートの改善した溶解速度およびバイオアベイラビリティを示す。しかしながら、微細化を可能にするためには界面活性剤が固体でなければならず、粒子形での微細化界面活性剤は、フェノフィブラート粒子の表面上に均一に並列またはコーティングされない。

【0035】

米国特許第5545628号には、高脂質血症および／または高コレステロール血症を処置するための硬質ゼラチンカプセル中の融解かつ冷却されている医薬組成物が開示されている。その組成物は、フェノフィブラート、1種以上のポリグリコール分解(polyglycolized)グリセリド、ならびに所望により、HLB値、融点および安定性を調整するために加えられるその他のポリアルキレングリコールポリマーを含有する。その組成物は、これまで市販されていたフェノフィブラートの形（すなわち、非共微細化Lypantyl 200TMおよび共微細化Lypantyl 200MTM）に比べ、フェノフィブラートの向

上したバイオアベイラビリティを提供する。

【0036】

米国特許第5645856号および第6096338号には、親水性界面活性剤を含有する可消化油中に分散または溶解している薬物を含んでなる医薬組成物であって、その親水性界面活性剤が、可消化油の *in vivo* での脂肪分解を実質的に阻害する医薬組成物からの疎水性薬物の *in vivo* でのバイオアベイラビリティを改善する組成物および方法が開示されている。ここで、その組成物には、親水性界面活性剤の阻害効果を低減することができる親油性界面活性剤が加えられる。

【0037】

米国特許第5776495号および第6027747号には、表面活性剤と、水性媒体中の高い溶解度を有する親水性担体中の少なくとも1種の治療薬との、向上したバイオアベイラビリティを有する固体分散系が開示されている。その分散系は、非常に親水性の高いポリマーを含有する揮発性有機溶媒中に治療薬を溶解し、強い熱または真空を用いずに溶媒を蒸発乾固して、治療薬と親水性ポリマーの共沈を形成させることにより、調製する。

【0038】

米国特許第5827536号には、経口投与後に改善されたバイオアベイラビリティを示す可溶性フェノフィブラート医薬投与製剤が開示されている。しかしながら、その製剤は、フェノフィブラートを、ジエチレングリコールモノエチルエーテルからなる可溶化剤中の溶液として含有する。

【0039】

米国特許第6042847号には、1日1回の経口的適用のための、ポリマーで安定化されている非晶質活性成分の一定および制御放出を示す三相医薬形が、開示されている。第1相は、非晶質活性成分；その結晶化の担体および阻害薬としてのポリビニルピロリドンおよびセルロースエーテル；ならびに、活性成分の溶解度を向上させ、消化管からの非晶質活性成分の吸収を促進する界面活性剤、を含有するコアからなる。第二相は、セルロースエーテルならびにモノー、ジー、およびトリグリセリドの混合物を持続放出薬剤として含有する。第三相は、難溶性または胃で抵抗する高分子膜コーティングである。

【0040】

米国特許第6068854号には、ゼラチンのマトリックスからなる一定放出錠剤であって、そのマトリックス中に、200 μm 未満の粒子サイズを有する親油性および／または水難溶性の医薬物質がエマルション、分散系またはコロイドとして分散しているものが、開示されている。

【0041】

米国特許第6074670号には、20 μm 未満のサイズを有する微細化形のフェノフィブラート、親水性ポリマー、および所望により界面活性剤を含有する層で被覆されている不活性な水溶性担体を含んでなる、即効型フェノフィブラート組成物が開示されている。挙げられている一例では、微細化フェノフィブラートとラウリル硫酸ナトリウムの懸濁液を、ラウリル硫酸ナトリウムとポリビニルピロリドンの溶液中に懸濁させ、流動空気床造粒機中に懸濁させた100～400 μm のサイズのラクトース粒子上に噴霧し、その顆粒を、カプセル中に入れるか、あるいは、架橋PVP、微結晶セルロース、コロイドシリカおよびステアシルフマル酸ナトリウムと共に混合することにより錠剤に変形させる。その組成物は、フェノフィブラートの向上したバイオアベイラビリティを示した。しかしながら、フェノフィブラート製剤の上昇した溶解速度は、直接的かつ直線的に薬物の取込み増加に言い換えられるわけではなく、*in vitro*での実験結果が、*in vivo*実験の結果を必ずしも予測できるわけではないことを示している。

【0042】

水不溶性または水難溶性の薬物は、小粒子の形で存在している場合にバイオアベイラビリティがより高くなりうることは、一般に認められている。多くの場合、粒子の調製におけるどこかの時点で、特に、機械的エネルギーの入力を利用する粉碎プロセスで、1種以上

の表面活性剤を加えることにより、小粒子を、粒子サイズ成長および凝集に対して安定化させなければならないことが、知られている。生体適合性でありかつ *in vivo* で十分に認容されるため好ましい表面活性剤または粒子安定剤はリン脂質であり、好ましいフェノフィブラート小粒子は、リン脂質粒子安定剤により安定化されている。

【0043】

水不溶性または難溶性物質の微粒子は、ナノメートルからマイクロメートルの直径を有する小粒子であり、不規則な非球形または球形状の固体粒子をさす。不溶性および難溶性物質が治療上かつ診断上有用な物質である場合、微粒子または小粒子としてそれらを含む製剤は、製剤されておらず微細化されていない薬物粒子に比べ、いくつかの特異的な利点を提供する。これらの利点には、胃腸管から吸収されにくい薬物の改善された経口的バイオアベイラビリティ；注射製剤の開発、ここでその注射製剤は、今のところ経口剤形としてしか市販されていない；吸入薬の調製、ここでその吸入薬は、通常なら経鼻的またはエアゾールとしての送達用に製剤することができない；ならびに他の利点が含まれる。

10

【0044】

米国特許第5091188号；第5091187号および第4725442号に記載されているような不溶性薬物を送達するための現行技術では、(a) 小さな薬物粒子を、天然または合成リン脂質である表面活性物質でコーティングするか、あるいは(b) 薬物を適切なリン脂質担体中に溶解し、天然または半合成リン脂質である表面活性物質で安定化されたエマルションを形成することに、主眼が置かれている。

【0045】

米国特許第5145684号には、400nm未満の有効平均粒子サイズを維持するために吸着させた表面改質剤または表面活性物質を有する結晶質薬物物質からなる粒子の調製および分散方法が開示されている。しかしながら、その方法では微粉碎工程が必要とされ、その工程により、破損した微粉碎媒体から製剤に不純物が加えられる可能性がある。

20

【0046】

米国特許第5470583号および第5336507号には、曇り点改質剤として荷電リン脂質を用いたナノ粒子の調製方法が開示されている。

米国特許第5302401号には、表面改質剤および上部に吸着させる凍結保護物質を含むナノ粒子を形成するための組成物および方法が開示されている。

【0047】

国際特許出願WO99/39700には、薬理学的に活性な成分と、少なくとも1種の脂質物質および少なくとも1種の両親媒性物質からなる複合材料とからのサブミクロンのナノ粒子の製法が記載されている。その製法では、高圧均質化を用いて、その複合材料を形成する材料の少なくとも1種の融解温度より高い温度において、表面活性物質として1種以上の水性界面活性剤の存在下で、複合材料のマイクロエマルションを形成させた後、そのマイクロエマルションを冷却して、固体粒子の分散系を形成させる。

30

【0048】

米国特許第5785976号には、固体脂質粒子の調製のための加熱水性乳化および冷却方法が開示されている。その方法では、固体脂質もしくは生物活性薬剤または固体脂質もしくは生物活性薬剤の混合物を融解させ、安定剤、すなわち表面活性物質を、脂質もしくは生物活性薬剤のいずれかと水相または水相のみに加える。水相を、融解温度まで加熱した後混合する。その水相は、安定剤、等張化剤、緩衝物質、凍結保護物質および／または防腐剤を含有していてもよい。溶融脂質化合物および生物活性薬剤を、高圧均質化により水相中に乳化することができる。その後、均質化分散系を、分散させた薬剤の再結晶化により固体粒子が形成するまで放置して冷却する。薬物、または粒子に組み込む予定の他の生物活性物質を、脂質と一緒に溶融させてもよく、あるいは、均質化工程による乳化の前に脂質溶融物中に溶解するか、可溶化するか、または分散させてもよい。

40

【0049】

米国特許第5922355号には、サブミクロンサイズの微粒子の調製方法であって、固体材料を、継続的にその材料の融点未満にしつつ一定期間にわたりサイズにおいて低減さ

50

せる粒子粉碎法によるか、あるいは、表面活性物質としてのリン脂質をその他の表面改質剤と組み合わせて用いて粒子を安定化して、粒子サイズの成長を制御し、貯蔵安定性を高めつつ、沈殿させることによる調製方法が、開示されている。リン脂質に加えて1種以上の表面改質剤を用いると、同じエネルギー入力量で追加的な表面活性物質（界面活性剤）を使用することなくリン脂質を単独で用いて達成することができる値に比べ、はるかに小さな体積加重平均粒子サイズの値が得られる一方、貯蔵時の粒子サイズ成長に対する組成物の抵抗性が得られる。リン脂質および界面活性剤は共に、粒子粉碎時に存在する。

【0050】

WO00/30616には、少なくとも1種のリン脂質の存在により表面を安定化されているナノメーターまたはマイクロメーターの粒子固体として存在する水不溶性化合物から構成され、迅速に分散する固体乾燥剤形であって、その粒子固体が、増量用マトリックス全体にわたり分散している剤形が、開示されている。その剤形を水性環境中に導入すると、増量用マトリックスが2分未満で実質的に完全に溶解し、それによって、非凝結および／または非凝集状態にある水不溶性粒子固体を放出する。そのマトリックスは、水不溶性物質または治療的に有用な水不溶性または水難溶性の化合物、リン脂質、および所望により少なくとも1種の非イオン性、陰イオン性、陽イオン性または両親媒性界面活性剤、ならびにマトリックスまたは増量剤、そして必要な場合は剥離剤から構成される。水不溶性粒子の体積加重平均粒子サイズは5 μm以下である。

【0051】

これらの開示内容はさまざまな剤形からのフェノフィブラートのバイオアベイラビリティを高めるための組成物および方法を提供するが、フェノフィブラートで観察される食物効果、すなわち、絶食患者において吸収される薬物量と、別の状況で摂食患者における薬物の増加した取込みとの差異（食物効果）を、実質的に低減または除外する必要性を検討しているものはない。

【0052】

フェノフィブラート、クロフィブラート、ゲンフィブロジル、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、シンフィブラート、テオフィブラート(theofibrate)、ピリフィブラート(pirifibrate)、プラフィブリド(plafibrade)およびビニフィブラート(binifibrate)などのフィブリン酸誘導体のほかに、患者に投与したときにコレステロールおよび／または脂質を低減する薬物のクラスが多くある。これらには、コレステラミンなどの胆汁酸封鎖剤(sequester)、およびメグルトール(meglutol)、メリナミド、シトステロール、チアデノール(tiadenol)、プロブコール、およびニコチン酸が含まれる。これらに加えて、スタチンとよばれる比較的新しいクラスの薬物がある。後者のクラスの薬物には、アトルバスチン(atorvastin)、セリバスタチン、エパスタチン(epastatin)、フルバスタチン、イタバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、およびシンバスタチンが含まれる。

【0053】

スタチンとフィブラートとの組合わせは、高脂質血症および高リポタンパク血症の処置に有益な効果をもたらすことが示されてきた。しかしながら、これまで用いられていたフィブラートは、食物効果の存在に関連して限定を有し、患者への制限および比較的高投与量の各薬物を必要とする。驚くべきことに、フィブラート、より詳細にはフェノフィブラートと、スタチンとを一緒に含んでなる本発明の組合わせは、実質的に、食物効果、詳細にはフィブラートの取込みに関する食物効果を有さない。

【0054】

Raza, et al. はWO0045817において、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルCoA (HMG-CoA)還元酵素阻害薬と、シトクロムP450の誘発物質、阻害薬または基質のいずれかとの、安全かつ相互作用を起こさない薬物の組合わせを開示している。特定の組合わせは、免疫抑制化学療法を受けているヒトにおける高脂質血症の処置に有用である。好ましい組合わせは、その薬剤とフィブラート薬物、ほ乳類での高脂質血症の処置におけるそのような組合わせの使用、ならびにそのような処置に用いるため

10

20

30

40

50

のそのような組合わせを含有する薬である。LipantilTMは、使用されているフェノフィブラートの商標であり、食物効果を有することが知られている。

【0055】

Pan et al. は J. Clin. Pharmacol. (2000), 40 (3), 316-323 において、フェノフィブラートとプラバスタチンの共存投与が、201 mg のフェノフィブラート単独、201 mg のフェノフィブラート + 40 mg のプラバスタチン、および 40 mg のプラバスタチン単独の 1 回量を与えられた健常な成人の自発的被験者におけるフェノフィブリン酸またはプラバスタチンの薬物動態に、影響を及ぼさないことを報告した。しかしながら、フェノフィブラートとプラバスタチンの組合わせは別個の剤形として投与されており、フェノフィブラートの取込みは食物効果を受けている。

10

【0056】

Farnier, M. および De Jager, S. は Am. J. Cardiol. (2000), 85 (1), 53-57 において、微細化フェノフィブラートへのフルバスタチンの添加が、重症の原発性高コレステロール血症でのアテローム性血漿脂質レベルに実質的な改善をもたらし、かつ十分に認容されることを報告した。患者は、微細化フェノフィブラート 200 mg、フルバスタチン 20 mg + 微細化フェノフィブラート 200 mg、またはフルバスタチン 40 mg + 微細化フェノフィブラート 200 mg を与えられた。しかしながら、フェノフィブラートとスタチンは別個の剤形で投与されており、微細化フェノフィブラートの取込みは食物効果を示している。

20

【0057】

Kayikcioglu et al. は Am. J. Cardiol. (1999), 83 (7), 1135-1137 において、フェノフィブラート 250 mg と共に 1 日置きに投与されたシンバスタチン 10 mg が、混合高脂質血症を伴う患者において血漿コレステロール、トリグリセリドおよび LDL コレステロールレベルを低下させ、HDL コレステロールレベルを上昇させるのに、シンバスタチン 10 mg とフェノフィブラート 250 mg の 1 日量と同程度に有効であると報告した。フェノフィブラートとシンバスタチンは、別個の剤形で投与されており、フェノフィブラートの取込みは食物効果を受けている。

【0058】

EP0475148A1 には、フィブリン酸誘導体の錠剤との組合わせにおけるプラバスタチン含有錠剤が、III 型の高リポタンパク血症の防止または処置に有用であったことが、開示されている。

30

【0059】

EP0455042A1 には、脂質異常症の処置のための、単一カプセルでのプラバスタチンとフェノフィブラートの組合わせが開示されている。しかしながら、その組合わせは、単一カプセルで使用するために、プラバスタチンの錠剤とフェノフィブラートの錠剤を粉末に摩砕することにより調製され、この形のフェノフィブラートは食物効果を示す。

【0060】

Ippen et al は WO0037078 において、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-コエンザイム A 阻害薬であるセリバスタチンとフェノフィブラートとの組合わせ、ならびに脂質代謝の障害および疾患の予防および処置におけるその使用を記載している。それら 2 種の活性物質を含有する錠剤は、標準的湿式造粒により調製される。そのような形のフェノフィブラートは食物効果を示す。

40

【0061】

カナダ特許第 2048395 号には、プラバスタチンを単体またはフェノフィブラートなどのフィブリン酸誘導体と組み合わせて投与することにより、III 型高リポタンパク血症を防止または処置するための方法が提供されている。プラバスタチンおよびフェノフィブラートを単体でまたは組み合わせて含有する錠剤は、フェノフィブラートを用いて標準的乾式造粒法により調製されており、そのフェノフィブラートは食物効果を受ける。

【0062】

本発明の目的は、スタチンとフィブラートとの経口的に投与される医薬組成物であって、

50

治療的に有効な量のスタチンとフィブラートを提供し、フィブラートのバイオアベイラビリティを実質的に向上させ、絶食患者で吸収される薬物の活性種の量と、摂食患者での薬物の活性種の量との差異を実質的に低減する（すなわち、食物効果を実質的に低減する）医薬組成物を、提供することである。

【0063】

本発明の他の目的は、スタチンとフェノフィブラートとの経口的に投与される医薬組成物であって、治療的に有効な量のスタチンとフェノフィブラートを提供し、フェノフィブラートのバイオアベイラビリティを実質的に向上させ、絶食患者で吸収される薬物の活性種の量と、摂食患者での薬物の活性種の量との差異を実質的に低減する（すなわち、フェノフィブラートの投与に関係することが公知の食物効果を実質的に低減する）医薬組成物を、提供することである。

10

【0064】

薬物の改善されたバイオアベイラビリティは、1日投与量の適切な低減を可能にすることが、事実上十分に認められている。

本発明の他の目的は、水溶性スタチンとフェノフィブラートとの経口的に投与される医薬組成物であって、治療的に有効な量のスタチンとフェノフィブラートを提供し、フェノフィブラートのバイオアベイラビリティを実質的に向上させ、絶食患者で吸収される薬物の活性種の量と、摂食患者での薬物の活性種の量との差異を実質的に低減する（すなわち、フェノフィブラートの投与に関係することが公知の食物効果を実質的に低減する）医薬組成物を、提供することである。

20

【0065】

本発明の他の目的は、水不溶性または水難溶性スタチンとフェノフィブラートとの経口的に投与される医薬組成物であって、治療的に有効な量のスタチンとフェノフィブラートを提供し、フェノフィブラートのバイオアベイラビリティを実質的に向上させ、絶食患者で吸収される薬物の活性種の量と、摂食患者での薬物の活性種の量との差異を実質的に低減する（すなわち、フェノフィブラートの投与に関係することが公知の食物効果を実質的に低減する）医薬組成物を、提供することである。

【0066】

本発明の他の目的は、フェノフィブラートとスタチンの組み合わせられた医薬剤形であって、カプセル、錠剤、飲料中に分散しうる粉末、または当分野で公知の他の好都合な剤形、例えばカプセル中の経口液体の状態で投与することができる医薬剤形を、提供することである。

30

【0067】

本発明の他の目的は、フェノフィブラートとスタチンの1日1回の医薬的に有効な単一剤形であって、処置を必要としている患者に投与することができる一方、フェノフィブラートの投与に関係することが公知の食物効果を実質的に低減する剤形を、提供することである。

【0068】

本発明の他の目的は、高コレステロール血症と、脂質異常症およびリポタンパク異常症(dyslipoproteinemia)の関連疾患との処置方法であって、本発明の組成物の剤形を、処置を必要としている患者に投与することを含んでなる方法を、提供することである。

40

発明の簡単な概要

本発明は、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の剤形であって、その剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としている患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、脂肪含有食を摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の少なくとも80%である、前記剤形を提供する。

【0069】

50

本発明はまた、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の剤形であって、その剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも1000カロリーで50%が脂肪からなるものを摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の80%を超える、前記剤形を提供する。

【0070】

本発明はまた、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の経口剤形であって、その剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者の血液中へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも1000カロリーで50%が脂肪からなるものを摂食時の前記患者の血液中への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の85%~115%である、前記経口剤形を提供する。 10

【0071】

本発明はまた、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の経口剤形であって、その剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも1000カロリーで50%が脂肪からなるものを摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種のAUC分量の少なくとも85%である、前記経口剤形を提供する。 20

【0072】

本発明はまた、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の剤形であって、フェノフィブラート微粒子を、以下の工程：

(a) 水性担体中のフェノフィブラートとリン脂質物質の混加物を、有機溶媒の非存在下、フェノフィブラートの融点以上の第1の温度範囲内において高剪断で混合して、フェノフィブラートが溶融している加熱懸濁液を形成させ； 30

(b) 前記加熱懸濁液を、第1の圧力範囲において前記第1の温度範囲内で均質化して、フェノフィブラートを含有する加熱ホモジネートを形成させ；

(c) 前記加熱ホモジネートを、フェノフィブラートの融解温度未満の第2の温度範囲に冷却して、フェノフィブラートを含有する一時的に安定な冷却ホモジネートを形成させ；

(d) 前記冷却ホモジネートに、フェノフィブラートの融解温度未満の第2の温度範囲内で第2の圧力範囲において粒子安定化高エネルギー法 (particle stabilizing energetic process) を適用して、フェノフィブラートを含有する小粒子の冷却分散系を形成させ；そして、

(e) 前記冷却分散系を乾燥して、フェノフィブラートを含有する乾燥小粒子を形成させる、 40
を含んでなる方法により調製する、前記剤形を提供する。

【0073】

他の観点において、本発明はまた、患者における脂質異常症およびリポタンパク異常症のならびに関連疾患の処置方法であって、前記患者に、スタチンとフェノフィブラート微粒子の組合わせを含んでなる上記医薬組成物の剤形を投与することを含んでなる方法を、提供する。

【0074】

他の観点において、本発明は、リン脂質安定剤により安定化されているフェノフィブラート小粒子を含んでなる医薬的に有効な組成物であって、糖の存在下および所望により炭水化物から誘導されたアルコールの存在下で乾燥すると、フェノフィブラートによる処置を 50

必要としている患者に経口投与するためのカプセルまたは錠剤剤形として製剤することができる、前記組成物を提供する。その剤形は、絶食患者の血液中と摂食患者の血液中への活性薬剤（例えば、フェノフィブラート活性種）の投与量レベルであって、絶食状態で患者が受け取る薬物または活性成分の量が、摂食状態で患者が受け取る薬物または活性成分の量と、25%未満、好ましくは20%未満、より好ましくは15%未満、さらにより好ましくは10%未満、もっとも好ましくは5%未満の差で異なっている、前記投与量レベルを提供する。

【0075】

摂食状態および絶食状態にある健常な自発的被験者において、カプセル剤形を使用し、本発明のリン脂質安定化フェノフィブラート製剤の1回量と、共微細化フェノフィブラート（Lipanthyl 67M）の用量との薬物動態学的比較をモニタリングする臨床試験では、明確な利点がみられる。例えば、絶食状態において、本発明の製剤は、共微細化製剤に比べ、薬物の平均最高濃度（ C_{max} ）が高く平均AUC（曲線下面積）が高いことから立証されるように、フェノフィブラートの相対的バイオアベイラビリティに統計的に有意な上昇をもたらす。2種の製剤のこの差異は、摂食状態では実質的に消失する。

10

【0076】

共微細化（Lipanthyl 67M）製剤の摂食状態でのバイオアベイラビリティを絶食状態の場合と比較すると、摂食状態で C_{max} は有意に上昇し、平均AUCは有意に上昇する。これに加えて、平均終末半減期(mean terminal half-life)が短縮すると思われる。

20

【0077】

これとは対照的に、意外にも、本発明のフェノフィブラート製剤のバイオアベイラビリティを摂食状態と絶食状態で比較すると、 C_{max} における相対的上昇は、Lipanthyl 67Mで摂食状態の場合にみられた相対的上昇に比べ実質的に少なく、平均AUCにおける相対的上昇は、Lipanthyl 67Mで摂食状態の場合にみられた相対的上昇に比べ実質的に少ない。相対的バイオアベイラビリティは、本発明の製剤を用いて絶食状態と摂食状態を比較した場合、ほぼ実質的に一致に近い（20%以内）。平均終末半減期に、著しい変動は観察されていない。

【0078】

本発明のリン脂質安定化フェノフィブラート粒子製剤は、フェノフィブラート活性種の取込みに対する食物摂取の効果が、市販の共微細化製剤で観察された効果に比べ実質的に低減している、薬物動態学的プロフィルを提供する。

30

【0079】

スタチンは、肝臓で実質的な初回通過代謝を受け、そこでHMG-CoA還元酵素を阻害して、コレステロールの産生を減少させる。スタチンの有効性は、食物の有無により実質的に低下しない。

【0080】

本発明のフェノフィブラートの小粒子または微粒子は、微小流動化(microfluidization)法により、水性懸濁液の形で好都合に調製することができる。微小流動化法は、一または二段階の粉碎法であり、液化したまたは小胞性の(vesicular)表面活性剤（例えば、Lipoid E80などのリン脂質）の存在下、ならびに所望により添加剤および／または医薬的に許容しうる賦形剤、例えばスクロースおよび／もしくはソルビトールの存在下において、好ましくはリン酸ナトリウム緩衝液のような水性緩衝液中で、行うことができる。好ましくは、微小流動化を2つの段階または処理工程で行い、第1段階を、薬物の融点を超える第1の温度で実施し、第2段階を、薬物の融点未満の第2の温度で実施する場合、われわれは、そのような方法を熱融解微小流動化(hot melt microfluidization)法とよぶ。望ましい量のスタチンを、その方法の任意の工程中に好都合に加えることができ、好ましくは微小流動化の第2段階で加える。その後、凍結乾燥（すなわち、フリーズドライ工程）または噴霧乾燥により懸濁液から水を続いて除去して、フェノフィブラート微細粒子とスタチンとを含有する固体マトリックスを含んでなる実質的に乾燥した粉末を形成させ

40

50

る。水は、蒸発など他の手段により除去することもできる。

【0081】

熱融解法を含んでなる本発明の一態様において、スタチンが、水あるいはその他の水性媒体、例えば、緩衝水溶液および／または１種以上の医薬的に許容しうる賦形剤もしくは増量剤、例えば糖を含む炭水化物に可溶である場合、スタチンを、水性媒体中に容易に溶解する固体として、またはスタチンの水溶液として、フェノフィブラート含有水性媒体に加えることは、好都合でありうる。水溶性スタチンは、微小流動化工程の前または後、好ましくは第２の微小流動化工程の前または後に、フェノフィブラート含有懸濁液または分散系に加えることができる。

【0082】

本発明の他の態様において、スタチンが水に不溶または難溶である場合、スタチンを、表面活性物質、好ましくはリン脂質の存在下、より好ましくはフェノフィブラートを含有する粒子を安定化するために用いられるリン脂質を用いて微細化した後、任意の微小流動化工程の前または後、好ましくはフェノフィブラートの融点未満で行われる微小流動化工程の前または後に、フェノフィブラートの懸濁液と混合することができる。

【0083】

所望により、本発明の他の態様では、スタチンとフェノフィブラートを、リン脂質安定化物質の存在下で共に懸濁させ、共に微細化して、スタチンとフェノフィブラートを含んでなる微粒子を形成させることができる。

【0084】

一態様において、リン脂質で安定化されている本発明のフィブラートの小粒子を、以下の工程：（a）水性担体中のフィブラート薬物と１種または複数種の表面活性物質の混加物を、有機溶媒の非存在下、その水難溶性薬物の融点以上の第１の温度範囲内において高剪断で混合して、薬物を含有する加熱懸濁液を形成させ；次に（b）前記加熱懸濁液を、第１の圧力範囲において前記第１の温度範囲内で均質化して、薬物を含有する加熱ホモジネートを形成させ；次に（c）前記加熱ホモジネートを、水難溶性薬物の融解温度未満の第２の温度範囲に冷却して、薬物を含有する一時的に安定な冷却ホモジネートを形成させ；次に（d）前記冷却ホモジネートに、薬物の融点未満の第２の温度範囲内で第２の圧力範囲において粒子安定化高エネルギー法を適用して、薬物の安定化小粒子の冷却分散系を形成させ；その後（e）所望により、冷却分散系を乾燥して、フィブラートを含有する小粒子の乾燥マトリックスを形成させる、を含んでなる方法により懸濁液として調製することができる。ここで、スタチンを、先の工程のいずれかで、好ましくは第１の均質化工程の後に、加えてもよい。

【0085】

典型的手順では、 10 mmol の $\text{pH } 8$ の水性リン酸緩衝液中のフェノフィブラート、リン脂質 *Lipoid E80*（凍結状態で販売されているが、処理温度では液化し、小胞化する(vesiclized))、ならびに所望によりソルビトールおよびスクロースのプレミックスを、フェノフィブラートの融解温度より高温で約 $3\sim 10$ 体積パス(volume pass)にわたり微小流動化し、冷却し、スタチンの添加後さらに別の 10 体積パスにわたり微小流動化して、リン脂質により安定化された微粒子の懸濁液を形成させる。

【0086】

本発明の組成物の調製のこの観点にとりわけ重要なことは、冷却工程で分離されている２種の均質化工程の使用である。第１の均質化工程は、溶融相中に水難溶性薬物を有する加熱懸濁液において、１種または複数種の表面活性物質の存在下および所望によりスタチン存在下で行われて、薬物を含有する加熱ホモジネートを提供する。加熱ホモジネートは、通常、１種または複数種の表面活性物質、例えばリン脂質物質により安定化されている薬物の小さな溶融粒子または小滴を含んでなるマイクロエマルジョンの形にある。その後、薬物を含有する加熱ホモジネートを冷却して、薬物を含有する一時的に安定な冷却ホモジネートを提供する。一時的に安定な冷却ホモジネートは薬物の小粒子を含んでなり、ここでその薬物は、非晶質、結晶質または両者の組合わせであってもよい固相の状態にある。

10

20

30

40

50

冷却ホモジネートの小粒子は表面活性物質（１以上）により安定化されるが、その粒子は、安定化高エネルギー工程によりさらに処理されない限り、粒子サイズ成長および水性担体からの固体薬物の最終的沈殿に関し、一時的に安定である。

【００８７】

本発明のこの観点の第２の均質化工程は、冷却工程後の冷却ホモジネートにおいて行われて、薬物を含有し、かつ粒子成長および沈殿に対し冷却ホモジネートより高い安定性を有する小粒子の冷却分散系をもたらす。第２の均質化工程は安定化高エネルギー法である。それは、第１の均質化工程で調製された冷却ホモジネートの一時的に安定な粒子より安定な小粒子を提供し、水難溶性薬物の比較的大きな結晶および／または凝集塊が形成するのを防止する。第２の均質化工程は、水難溶性薬物の安定化小粒子の形成を促進する。また、水難溶性薬物を含有する望ましい小粒子の全体的に迅速な形成を提供する。所望により、小粒子を、乾燥プロセス、例えば凍結乾燥または噴霧乾燥により、単離することができる。したがって、そのプロセスは、水難溶性薬物を含有する乾燥小粒子を提供することができる。第２の均質化工程がないと、大量の水難溶性薬物が一時的に安定な水性冷却ホモジネートから沈殿する可能性があるか、または、大量の水難溶性薬物が、水性担体からの沈殿により沈降物を形成する可能性がある。

【００８８】

本発明の一観点において、われわれは、意外にも、水難溶性薬物のフェノフィブラートを含有する小粒子を、以下の工程：

（ａ）水性担体中のフェノフィブラートとリン脂質物質の混加物を、有機溶媒の非存在下、フェノフィブラートの融点以上の第１の温度範囲内において高剪断で混合して、フェノフィブラートが溶融している加熱懸濁液を形成させ；

（ｂ）前記加熱懸濁液を、第１の圧力範囲において前記第１の温度範囲内で均質化して、フェノフィブラートを含有する加熱ホモジネートを形成させ；

（ｃ）前記加熱ホモジネートを、フェノフィブラートの融解温度未満の第２の温度範囲に冷却して、フェノフィブラートを含有する一時的に安定な冷却ホモジネートを形成させ；

（ｄ）前記冷却ホモジネートに、フェノフィブラートの融解温度未満の第２の温度範囲内で第２の圧力範囲において粒子安定化高エネルギー法を適用して、フェノフィブラートを含有する小粒子の冷却分散系を形成させ；そして、

（ｅ）前記冷却分散系を乾燥して、フェノフィブラートを含有する乾燥小粒子を形成させる、

を含んでなる方法により調製することができることを、見いだした。

【００８９】

この方法では、スタチンを、混加物、加熱懸濁液、加熱ホモジネート、冷却ホモジネート、および冷却分散系に、ならびに所望により例えばブレンド工程で乾燥小粒子に、加えることができる。本方法のどの工程でスタチンを加えると、粒子サイズ、バイオアベイラビリティ、または製剤のその他の望ましい特性の点で最良の製剤結果を提供することができるかは、成分濃度、温度、処理時間などを変動させることによる簡単な実験およびプロセス最適化により決定することができる。今のところ、加熱ホモジネートの冷却後のどこかの時点でスタチンを加えることが好ましい。

【００９０】

本発明のこの観点にとりわけ重要なことは、冷却工程で分離されている２種の均質化工程の使用と、表面活性物質としてのリン脂質の使用である。第１の均質化工程は、加熱懸濁液において、表面活性物質としてのリン脂質存在下、有機溶媒の非存在下、フェノフィブラートが溶融しているところで行われて、フェノフィブラートを含有する均質化マイクロエマルジョンを提供する。第２の均質化工程は、一時的に安定な冷却ホモジネートにおいて、リン脂質存在下、フェノフィブラートが固体であるところで行われて、フェノフィブラートを含有する小粒子の均質化分散系を提供する。第２の均質化工程がないと、フェノフィブラートの比較的大きな結晶が、一時的に安定な冷却ホモジネートから通常ならすぐに形成する。溶融薬物における加熱された第１の均質化工程がないと、フェノフィブラー

ト小粒子の懸濁液を提供するための固体フェノフィブラートの均質化は、本発明の第2の均質化工程に要する時間に比べ、実質的に同じ圧力および温度の均質化条件下での同じ均質化装置において延長されたまたははるかに長い時間を必要とし、両経路により生産される分散系の特性は同一でない。

【0091】

本発明の好ましい観点では、フェノフィブラートとスタチンを含有する安定な組合わせ製剤を、上記手順における第2の均質化の高エネルギー法の直前に望ましい量のスタチンを冷却ホモジネートに加えた場合に、調製することができる。得られた分散系を、フリーズドライもしくは噴霧乾燥またはその他の適切な乾燥法などにより、所望により1種以上の糖、例えばスクロースおよび／またはソルビトールの存在下で乾燥して、乾燥糖中の2種の薬物のマトリックスを提供することができる。フェノフィブラートは、表面活性物質により安定化されている乾燥小粒子を含んでなる。糖は、非晶質または結晶質であることができる。

10

【0092】

本発明の利点は、1種または複数種の表面活性物質で安定化されている水難溶性フィブラート薬物を含有する小粒子を、スタチンと組み合わせて、水性担体中の分散系または乾燥小粒子として調製することができる点である。

【0093】

本発明の他の利点は、水難溶性フィブラート薬物を含有する小粒子とスタチンの組合わせを、有機溶媒の非存在下で調製することができる点である。

20

本発明の別の利点は、リン脂質表面活性物質により安定化されている水難溶性フィブラート薬物を含有する小粒子とスタチンとの組合わせを、有機溶媒の非存在下で調製することができる点である。

【0094】

本発明の他の利点は、水難溶性フィブラート薬物を含有する小粒子とスタチンとの組合わせを含んでなる剤形を、医薬的に許容しうる賦形剤、例えばリン脂質、糖およびポリオールを用いて調製することができる点である。

【0095】

本発明の別の利点は、水難溶性フィブラート薬物を含有する小粒子とスタチンとの組合わせの懸濁液を調製することができ、その懸濁液が、機械的かき混ぜおよび薬物のより大きな結晶の成長に対し長期間にわたり比較的安定である点である。

30

【0096】

本発明の他の利点は、フェノフィブラートを含有する小粒子とスタチンとのマトリックスを、有機溶媒を使用することなく調製することができる点である。

本発明の別の利点は、フェノフィブラートを含有する小粒子とスタチンとの懸濁液を調製することができ、その懸濁液が、機械的かき混ぜおよび薬物のより大きな結晶の成長に対し長期間にわたり比較的安定である点である。

【0097】

本発明の別の利点は、リン脂質表面活性物質により安定化されているフィブラート粒子と、スタチンとの組み合わせられた医薬剤形の組成物であって、絶食患者で吸収されるフェノフィブラートの量と、摂食している同一患者で吸収されるフェノフィブラートの量との差異を実質的に低減する組成物を、提供する点である。

40

【0098】

本発明のさらに他の利点は、フェノフィブラートとスタチンの組合わせ医薬剤形であって、カプセル、錠剤、飲料中に分散しうる粉末形、または液体油に懸濁もしくは溶解している形などで経口的に投与することができる医薬剤形を、提供する点である。

【0099】

本発明のさらに他の利点は、フェノフィブラートとスタチンの1日1回の医薬的に有効な組合わせ剤形であって、それらの薬物による処置を必要としている患者に、剤形の投与前または後に患者が摂取した食物の量とは関係なく、経口的に投与することができる剤形を

50

、提供する点である。

【0100】

これらおよびその他の利点は、本発明の説明から容易に明らかになるであろう。

発明の詳細な説明

本発明は、脂質表面活性物質により安定化されている固体フェノフィブラート微粒子と、スタチンとを含んでなる経口的に投与される組合わせ医薬組成物であって、前記微粒子が、好ましくは前記リン脂質表面活性物質の存在下で調製されており、治療的に有効な量の前記組成物が、フェノフィブラートによる処置を必要としている絶食ヒト患者へ、少なくとも1000カロリーで50%が脂肪からなるものを含んでなる高脂肪食を摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラートの分量の80%を超えるフェノフィ
10
ブラートの分量を提供する、前記医薬組成物を提供する。

【0101】

本発明はまた、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の剤形であって、その剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としている患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、脂肪含有食を摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の少なくとも80%である、前記剤形を提供する。その微粒子は、好ましくは前記リン脂質表面活性物質の存在下で調製する。

【0102】

本発明はまた、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の剤形であって、その剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも1000カロリーで50%が脂肪からなるものを摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の80%を超える、前記剤形を提供する。その微粒子は、好ましくは前記リン
20
脂質表面活性物質の存在下で調製する。

【0103】

本発明はまた、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の経口剤形であって、その剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者の血液中へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも1000カロリーで50%が脂肪からなるものを摂食時の前記患者の血液中への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の85%~115%である、前記経口剤形を提供する。その微粒子は、好ましくは前記リン脂質表面活性物質の存在下で調製する。

【0104】

本発明はまた、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の経口剤形であって、その剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも1000カロリーで50%が脂肪からなるものを摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種のAUC分量の少なくとも85%である、前記経口剤形を提供する。その微粒子は、好ましくは前記リン脂質表面活性物質の存在下で調製する。

【0105】

本発明はまた、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の剤形であって、フェノフィブラート微粒子を、以下の工程：

10

20

30

40

50

(a) 水性担体中のフェノフィブラートとリン脂質物質の混加物を、有機溶媒の非存在下、フェノフィブラートの融点以上の第1の温度範囲内において高剪断で混合して、フェノフィブラートが溶融している加熱懸濁液を形成させ；

(b) 前記加熱懸濁液を、第1の圧力範囲において前記第1の温度範囲内で均質化して、フェノフィブラートを含有する加熱ホモジネートを形成させ；

(c) 前記加熱ホモジネートを、フェノフィブラートの融解温度未満の第2の温度範囲に冷却して、フェノフィブラートを含有する一時的に安定な冷却ホモジネートを形成させ；

(d) 前記冷却ホモジネートに、フェノフィブラートの融解温度未満の第2の温度範囲内で第2の圧力範囲において粒子安定化高エネルギー法を適用して、フェノフィブラートを含有する小粒子の冷却分散系を形成させ；そして、

(e) 前記冷却分散系を乾燥して、フェノフィブラートを含有する乾燥小粒子を形成させる、

を含んでなる方法により調製する、前記剤形を提供する。

【0106】

他の観点において、本発明はまた、患者における脂質異常症およびリポタンパク異常症ならびに関連疾患の処置方法であって、前記患者に、スタチンとフェノフィブラート微粒子の組合わせを含んでなる上記医薬組成物の剤形を投与することを含んでなる方法を提供する。

【0107】

本発明ではまた、リン脂質表面活性物質により安定化されている固体フェノフィブラート微粒子と、スタチンとを含んでなる経口的に投与される組合わせ医薬組成物であって、前記微粒子が、前記リン脂質表面活性物質および1種以上の賦形剤の存在下で調製されており、治療的に有効な量の前記組成物が、フェノフィブラートによる処置を必要としている絶食ヒト患者へ、少なくとも1000カロリーで50%が脂肪からなるものを含んでなる高脂肪食を摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラートの分量の80%を超えるフェノフィブラートの分量を提供する、前記組合わせ医薬組成物について記載する。

【0108】

本明細書で用いる絶食患者を、食物をまったく食べていない、すなわち、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる本発明の剤形の投与前に少なくとも10時間絶食しており、剤形の投与後少なくとも4時間にわたり食物を食べずに絶食し続ける患者として定義する。剤形は、絶食期間中に180mLの水と一緒に投与することが好ましく、水は、2時間後以降、適宜与えてもよい。

【0109】

本明細書で用いる摂食患者を、少なくとも10時間にわたり一晚絶食した後、最初の摂取の30分以内に試験食をすべて食べた患者として定義する。本発明の剤形は、食事終了後5分以内に180mLの水と一緒に投与する。その後、少なくとも投与後4時間にわたり、食物を与えない。水は、2時間後以降、適宜与えてもよい。高脂肪試験食は約1000カロリーを患者に提供し、そのカロリー含量の約50%は食事の脂肪含量に由来する。代表的な高脂肪高カロリー試験食は、2個の卵をバターで焼いたもの、ベーコン2切れ、バターを塗ったパン2切れ、ハッシュブラウンポテト(hash brown potato)4オンス、および全乳8オンスを含んでなり、150タンパクカロリー、250炭水化物カロリー、および500~600脂肪カロリーを提供する。高脂肪食は、フェノフィブラートの生物学的等価性およびバイオアベイラビリティの臨床試験に用いることができる。高脂肪食は、フェノフィブラートの上昇した吸収および取込みを促進する。

【0110】

本発明の組成物および方法は、高コレステロール血症および本明細書中に記載する関連脂質障害を患っている患者の処置に、有用性を見いだすであろう。絶食および摂食状態の定義は、主として、本発明について、当分野で公知の他の剤形と臨床的に比較するためのも

10

20

30

40

50

のであることを、認識すべきである。患者は、先に定義したような絶食状態にある場合、先に定義したような摂食状態にある場合、そしてまた、摂食した食物が1000カロリーおよび／または50%より多いもしくは少ない脂肪由来のカロリー含量を多かれ少なかれ含有する、その他の摂食状態にある場合、本発明の組成物および方法の恩恵を受ける。本発明の組成物および方法の恩恵を受ける患者は、しばしば脂肪制限食、カロリー制限食、またはその両方を取っており、毎日、1日のうちの多くの異なる時間に、多くの源から、さまざまな量の食物を必然的に食べている。上記の絶食および摂食の定義は、本発明の有用性を制限するものではなく、または本発明の組成物および方法による処置を必要としている患者を除外するものではない。

【0111】

臨床的状況では、摂食および絶食処置の臨床試験でのデータを対数変換したものに基づく幾何平均の比に関する90%信頼区間が、AUC（血中濃度時間曲線下面積）で80%～125%および C_{max} （ピーク濃度）で70%～143%に含まれるときに、フェノフィブラートに関する食物効果がないか実質的に消失していると結論することができる。食物効果が存在することは、摂食および絶食処置の臨床試験でのデータを対数変換したものに基づく幾何平均の比に関する90%信頼区間が、AUCで80%～125%および C_{max} で70%～143%に含まれないときに、結論することができる。

【0112】

本明細書で用いる“小粒子”は、ナノメーターからマイクロメーター、好ましくは10 μ m未満の直径または平均径をそれぞれ有する粒子または粒子の分布をさす。本明細書で用いる小粒子は微粒子であり、不規則な非球形または球形状の固体粒子もさす。好ましくは、本発明の微粒子は、10 μ mより小さく、より好ましくは5 μ mより小さく、さらにより好ましくは4 μ mより小さく、さらにより好ましくは3 μ mより小さく、さらになおより好ましくは2 μ mより小さく、さらになおより好ましくは1 μ mより小さく、そして本発明のいくつかの観点では0.5 μ mより小さな、体積加重平均粒子サイズを有する。

【0113】

“乾燥した”により、われわれは、0重量%より多く5重量%未満、好ましくは4重量%未満、より好ましくは3重量%未満、およびさらにより好ましくは2重量%未満、もっとも好ましくは1重量%未満の水分または湿分を有することをさす。好ましい態様において、含水量は、0.1重量%～3重量%、より好ましくは0.1重量%～2重量%、もっとも好ましくは0.1重量%～1重量%である。“無水”により、われわれは、水分0を有することをさす。

【0114】

“一時的に安定な”により、われわれは、冷却ホモジネートの小粒子が、水性担体の分散系中の小粒子として、第1の均質化工程で最終的に生じた実質的な大きさであり続けるが、それは比較的短期間の間であり、無期限ではないことをさす。冷却ホモジネートが一時的に安定であり続ける期間は、最長約1秒～最長約48時間、好ましくは最長約15分～最長約24時間、もっとも好ましくは最長約6時間～最長約24時間で変動することができるが、その期間は多くの因子に伴い変動することができる。続いて安定化高エネルギー工程により処理しない限り、一時的に安定な材料は変化する可能性がある。例えば、有機溶媒からの結晶質物質の再結晶化で広くみられるように、結晶の成長および沈殿は、種結晶の存在により、薬物の冷却過飽和溶液の攪拌により、そして、過飽和で溶解している薬物を含有する容器の内表面の液体レベルより下をひっかいて、それにより結晶化のための各形成部位を作り出すことにより、誘導され、増大することができる。そのような因子が本発明の冷却ホモジネートにおける一時的安定性の時間に影響を及ぼす可能性があり、そのような結晶成長は本発明に望ましいものではない。冷却ホモジネートの一時的に安定な粒子は、その比較的短い期間にわたり、サイズ（すなわち、平均径）において、加熱均質化工程で生じたサイズから、それらの元来のサイズの1000%以上と同程度の差でわずかに成長することができるが、それらが第1の均質化工程で生じたときのサイズから、直径において約100%大きなサイズまで、より好ましくは直径において約50%大きなサ

10

20

30

40

50

イズまでであり続けることが好ましい。その比較的短い期間の後、粒子は、望ましくないことにオストワルト熟成および結晶化などによって大きくなり続ける。その比較的短期間の後、薬物も、望ましくないことに懸濁液からの大粒子の形で結晶化する可能性がある。加熱ホモジネートの粒子も、その比較的短期間の後、望ましくないことに不可逆的に凝集する可能性がある。これに加えて、その比較的短期間の後、製剤の成分は、望ましくないことに水性担体から相分離して沈殿し、その冷却ホモジネートに安定化高エネルギー法を適用しない限り、望ましくないことに、主として薬物を含有する成分と、主として表面活性物質を含有する成分に分離する可能性がある。

【0115】

本明細書中に記載した熱融解微小流動化法に有用ないくつかの適切な表面活性物質の例には、以下が含まれる：(a)天然界面活性剤、例えば、カゼイン、ゼラチン、トラガカン
10 ト、ワックス、腸溶性樹脂、パラフィン、アカシア、ゼラチン、コレステロールエステル、リン脂質、およびトリグリセリド、(b)非イオン性界面活性剤、例えば、ポリオキシエチレン脂肪族アルコールエーテル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタンエステル、モノステアリン酸グリセロール、ポリエチレングリ
20 コール、セチルアルコール、セトステアリルアルコール、ステアリルアルコール、ポロキサマー、ポラキサミン(polaxamine)、メチルセルロース、ヒドロキシセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、非結晶セルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、および合成リン脂質、天然ガム、(c)陰
20 イオン性界面活性剤、例えば、ラウリン酸カリウム、ステアリン酸トリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、硫酸アルキルポリオキシエチレン、アルギン酸ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、負に帯電したリン脂質(ホスファチジルグリセ
30 ロール、ホスファチジイルイノシト(phosphatidyl inosite)、ホスファチジルセリン、ホスファチジン酸およびそれらの塩)、および負に帯電したグリセリルエステル、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ならびにカルボキシメチルセルロースカルシウム、(d)陽
30 イオン性界面活性剤、例えば、第四級アンモニウム化合物、塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、キトサンおよび塩化ラウリルジメチルベンジルアンモニウム、(e)コロイドクレー、例えば、ベントナイトおよびビーガム(veegum)。これら界
面活性剤の詳細な説明は、Remington's Pharmaceutical SciencesおよびTheory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman et al, 1986に見いだすことができる。

【0116】

より詳細には、適切な表面活性物質の例には、以下の1種またはその組合わせが含まれる：ポロキサマー、例えば、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマー
でありBASFから入手可能なPluronicTM F68、F108およびF127；
ならびに、ポロキサミン、例えば、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのエチレンジ
アミンへの逐次付加により誘導される四官能価ブロックコポリマーでありBASFから入
手可能なTetronicTM 908(T908)、Rohm and Haasから入
手可能なアルキルアリアルポリエーテルスルホネートであるTritonTM X-200
40 、ICI Speciality Chemicalsから入手可能なポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルであるTween 20、40、60および80、Union Carbideから入手可能なポリエチレングリコールであるCarbowaxTM
3550および934のほか、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ジミリストイルホ
スファチジルグリセロールナトリウム塩、ドデシル硫酸ナトリウム、デオキシコール酸ナ
トリウム、および臭化セチルトリメチルアンモニウム。

【0117】

好ましい表面活性物質はリン脂質表面活性物質である。リン脂質表面活性物質またはリン
脂質表面活性剤は、単一のリン脂質または2種以上のリン脂質の混合物、例えば、2種の
リン脂質の混合物か、3種のリン脂質の混合物か、4種のリン脂質の混合物か、5種のリ
50

ン脂質の混合物か、6～約10種のリン脂質の混合物をさす。適切なリン脂質には、飽和リン脂質；不飽和リン脂質；天然由来のリン脂質；合成リン脂質および半合成リン脂質；動物性および植物性リン脂質；卵リン脂質；大豆リン脂質；トウモロコシリン脂質；麦芽、亜麻、綿およびヒマワリ種子のリン脂質；乳脂肪リン脂質；これらおよびその他の天然の源からの精製リン脂質；グリセロリン脂質；スフィンゴリン脂質；ホスファチド；パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸およびアラキドン酸などの脂肪酸エステルを含有するリン脂質であって、それらのエステルが、混合物またはリン脂質中の異性体の混合物であることができるもの；1または複数の二重結合を含有する脂肪酸で構成されるリン脂質、例えば、ジオレオイルホスファチジルコリンおよび卵ホスファチジルコリンで、これらは、粉末としては安定でなく吸湿性であり、湿気を吸収してゴム状になることができる；飽和脂肪酸で構成されるリン脂質であって、粉末として安定で、湿気を比較的吸収しにくいもの；ホスファチジルセリン；ホスファチジルコリン；ホスファチジルエタノールアミン；ホスファチジリノシトール；ホスファチジルグリセロール、例えば、ジミリスティルホスファチジルグリセロール、L- α -ジミリスティルホスファチジルグリセロール（1，2-ジミリスティル-sn-グリセロール-3-ホスホ（rac-1-グリセロール）およびDMPGとしても知られる）；ホスファチジン酸；水素化天然リン脂質；ならびに市販の飽和および不飽和リン脂質、例えば、米国アラバマ州AlabasterのAvanti Polar Lipids, Inc. から入手可能なもの、が含まれる。リン脂質中に内部対イオンがない場合、好ましい対イオンは、ナトリウムイオンのような一価の陽イオンである。リン脂質は、加塩もしくは脱塩されているか、水素化、または部分的に水素化されていてもよい。リン脂質表面活性物質は、これらのリン脂質の混合物であることができる。

10

20

【0118】

好ましいリン脂質には、Lipoid E80、Lipoid EPC、Lipoid SPC、DMPG、Phospholipon 100H、水素化大豆ホスファチジルコリン、Phospholipon 90H、Lipoid SPC-3、卵リン脂質、精製卵リン脂質、およびそれらの混合物が含まれる。今のところもっとも好ましいリン脂質はLipoid E80である。

【0119】

本発明に従って調製される製剤に加えられる表面活性物質の濃度は、0.1～50%、好ましくは0.2～20%、より好ましくは0.4～15%の範囲にあることができる。今のところ好ましいLipoid E80のレベルは、約0.4%～15%、より好ましくは約0.5%～約10%、もっとも好ましくは2～5%である。

30

【0120】

好ましい観点において、フェノフィブラートとリン脂質表面安定化物質を含有する小粒子を調製するための方法であって、以下の工程：（a）水性担体中の水難溶性薬物とリン脂質物質の混加物を、有機溶媒の非存在下、所望により1種または複数種の表面活性物質の存在下で、薬物の融点以上の第1の温度範囲内において高剪断で混合して、薬物を含有する加熱懸濁液を形成させ；次に（b）前記加熱懸濁液を、第1の圧力範囲において前記第1の温度範囲内で均質化して、薬物を含有する加熱ホモジネートを形成させ；次に（c）前記加熱ホモジネートを、薬物の融解温度未満の第2の温度範囲に冷却して、薬物を含有する一時的に安定な冷却ホモジネートを形成させ；次に（d）前記冷却ホモジネートに、第2の温度範囲内で第2の圧力範囲において粒子安定化高エネルギー法を適用して、薬物を含有する安定化小粒子の冷却分散系を形成させ；その後（e）所望により、その冷却分散系を乾燥して、薬物を含有する乾燥小粒子を形成させる、を含んでなる方法を提供する。スタチンを上記工程のいずれかで加えることができるが、加熱ホモジネートの冷却後のどこかの時点で加えることが好ましい。

40

【0121】

具体的観点において、本発明は、フェノフィブラート微粒子を調製するための組成物および方法を対象とし、小粒子を用いて、前記固体フェノフィブラート微粒子とスタチンをリ

50

ン脂質表面活性物質により安定化させたものを含んでなる経口的に投与される医薬組成物を調製する。ここで、前記微粒子は、前記リン脂質表面活性物質の存在下で調製され、治療的に有効な量の前記組成物は、処置を必要としている絶食ヒト患者へ、少なくとも1000カロリーで50%が脂肪からなるものを摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラートの分量の80%を超えるフェノフィブラートの分量を提供する。

【0122】

本方法は、以下の工程：(a) 水性担体中の水難溶性薬物フェノフィブラートとリン脂質物質の混加物を、有機溶媒の非存在下、所望により1種または複数種の表面活性物質の存在下で、薬物の融点以上の第1の温度範囲内において高剪断で混合して、薬物を含有する加熱懸濁液を形成させ；次に(b) 前記加熱懸濁液を、第1の圧力範囲において前記第1の温度範囲内で均質化して、薬物を含有する加熱ホモジネートを形成させ；次に(c) 前記加熱ホモジネートを、薬物の融解温度未満の第2の温度範囲に冷却して、薬物を含有する一時的に安定な冷却ホモジネートを形成させ；次に(d) その冷却ホモジネートに、望ましい量のスタチンを加え；次に(e) 前記冷却ホモジネートに、第2の温度範囲内で第2の圧力範囲において、粒子安定化高エネルギー法を適用して、両薬物を含有する安定化小粒子の冷却分散系を形成させ；その後(f) 所望により、その冷却分散系を乾燥して、両薬物を含有する乾燥マトリックスを形成させる、を含んでなる。

10

【0123】

水難溶性フィブラートと、リン脂質物質などの表面活性物質との混加物は、水性担体に表面活性物質と水難溶性フィブラートを加えた後、高剪断で、例えば最高10000rpmの剪断速度で最長30分間混合することにより、調製することができる。一例として、フェノフィブラートとリン脂質物質の混加物を、水性担体にリン脂質物質とフェノフィブラートを加えた後、その混加物を最高10000rpmの剪断速度での高剪断で最長30分間混合することにより、調製することができる。好ましくは、混加物の形成に用いられるフェノフィブラートは、混合を促進するために、粉末もしくは小結晶または直径約5mm未満の小片の形にある。より大きなサイズの薬物の結晶または塊は、混合を促進するために、本発明に用いられる混加物の形成前に約5mm未満に微粉碎することができる。

20

【0124】

適切な水性担体には、水、滅菌水、注射用蒸留水、およびリン酸緩衝水のような緩衝水が含まれる。緩衝液のpHは、4~10、好ましくは7~9、もっとも好ましくは7.5~8.5の範囲にあることができる。好ましい水性担体は0.01~10mMリン酸ナトリウム緩衝液である。担体のpHは、リン脂質物質および水難溶性薬物との混合前、かつ第1の温度への加熱前に、室温で決定することが好ましい。pHは、HClまたはNaOHのような酸または塩基をリン酸塩の溶液に加えることにより、調整してもよい。好ましくは、水性担体は溶存酸素を含有しない。今のところもっとも好ましい水性担体は、10mMリン酸緩衝液である。所望により、1種以上の炭水化物または増量剤を、水性担体に加えることができる。好ましい炭水化物および増量剤には、単糖類、二糖類および三糖類、ならびに、スクロース、ラフィノース、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、トレハロース、グリセロール、デキストロース、フルクトース、ペントース、ヘキソース、キシリトールおよびそれらの混合物などの糖が含まれる。もっとも好ましい炭水化物および増量剤には、スクロース、ラフィノース、ソルビトール、トレハロースおよびそれらの混合物が含まれる。炭水化物の濃度は、約5%~約40%、好ましくは約10%~約30%の範囲であることができる。

30

40

【0125】

本発明の組成物にラフィノースを用いる場合、スクロースと一緒に、スクロース対ラフィノースの比を約1:1~約500:1の範囲、より好ましくは10:1~100:1の範囲にして用いることが好ましい。

【0126】

一観点において、水性担体は当初、約4℃~約100℃、好ましくは20℃~90℃、より好ましくは20℃~50℃の温度であることができる。これは、フェノフィブラートに

50

とりわけ有用である。水性担体を、混加物添加の前または後に、望ましい第1の温度範囲に加熱することができる。

【0127】

他の観点において、水性担体は、100℃を超える温度に加熱することができ、例えば最高275℃に過熱することができる。この場合、水性担体を、大気圧より高い圧力で密閉容器または装置に入れることができる。過熱した水性担体および混加物を、加圧密閉系、例えば、高速剪断を適用することができるステンレス鋼容器に、入れることができる。好ましくは、その容器を、適切な配管および弁により加熱均質化装置に接続する。その装置はさらに、リザーバーと、所望によりリターンパイプとを含んでなり、リターンパイプは、連続式またはバッチ式で用いられる場合、ホモジナイザーからホモジネートを容器に運び返すことができる。100℃での水の蒸気圧は約14.7 psiで、温度が上昇するに従い上昇する。例えば、120℃での水の蒸気圧は約28.8 psiであり；140℃では約52.4 psiであり；160℃では約89.6 psiであり；180℃では約145.4 psiであり；200℃では約225.5 psiであり；220℃では約337 psiであり；240℃では約486 psiであり；260℃では約680 psiであり；275℃では約863 psiである。本発明に有用な密閉系は、本発明の加熱成分を少なくともこれら以上の圧力および温度で安全に含有することができ、本発明に従った水難溶性薬物の小粒子を提供するために用いることができる。

10

【0128】

水難溶性薬物と表面活性物質、例えばフェノフィブラートとリン脂質物質を水性担体に加えた後、次に、まだ加熱されていない場合はその混加物を、好ましくは窒素またはアルゴン雰囲気下のような酸素の非存在下で、温度が、薬物の融点以上である第1の温度範囲に上昇するまで、加熱することができる。フェノフィブラートの場合、水性担体中の混加物を、79℃（フェノフィブラートの報告されている最低融点）～99℃、好ましくは79℃～95℃、もっとも好ましくは80℃～90℃に加熱することができる。一般に、温度は、薬物の融点か、またはそれより最高約20℃高い温度であることが好ましい。したがって、好ましい第1の温度範囲は一般に、薬物の融点から薬物の融点の約20℃上までである。水性担体を、薬物と表面活性物質を加える前または後に、第1の温度範囲に加熱してもよい。混加物を第1の温度範囲に維持しつつ、高剪断混合を適用する。このように調製した混加物は、加熱水性担体中の融解薬物および表面活性物質の粗製エマルションを含んでなる。

20

30

【0129】

混加物の加熱中に、高剪断混合を適用する。適切な剪断は、例えば、プロペラ付きミキサー、ホモジナイザー、ブレンダー、音波処理器、または加熱懸濁液を生産することができるその他の機器から得られる。適切な剪断速度は、500～10000 rpm、好ましくは2000～5000 rpmの範囲であることができる。高剪断混合を最長30分間または必要な場合はさらに長く続けて、薬物を含有する加熱懸濁液を形成させることができる。混加物の高剪断混合は、温度が薬物の融点未満である場合、水性担体中の混加物の懸濁液を提供し、そのような懸濁液は、温度を薬物の融点以上に上昇させたときに生成する加熱懸濁液の前駆液として有用である。温度が薬物の融点を超える場合、高剪断混合の適用、またはより激しいすなわち超高剪断混合の適用を継続すると、水性担体中の混加物の加熱ホモジネートを生産することができる。温度が薬物の融点を超える場合、加熱懸濁液は、水性担体中の融解薬物と表面活性物質の懸濁液である。一観点において、加熱懸濁液は、水性担体中の融解薬物と表面活性物質のエマルションである。高剪断混合および超高剪断混合は、機械的エネルギーを、例えば、機械的ミキサーまたは攪拌機、あるいは、高剪断乱流、乱流渦、高い流体の運動エネルギーの移動、高エネルギーの散逸、圧力に起因するキャビテーションおよび同様の公知の均質化メカニズムにより有効な混合および粒子粉碎を引き起こすことができる混合羽根またはプロペラを備えて設計されているミルを用いて入力することにより、生じさせることができる。

40

【0130】

50

一観点において、本発明の加熱懸濁液の調製に有用な機器は、加熱ホモジネートを生成させるのに足るエネルギーを加熱懸濁液の粒子に移動させる場合に、本発明の加熱ホモジネートの調製に利用することができる。この場合、混加物を加熱して加熱懸濁液を形成させ、次に加熱懸濁液を均質化して加熱ホモジネートを形成させることを、工程(a)と工程(b)を単一工程に組み合わせる連続工程として行うことができ、そこにおいて、加熱懸濁液を形成させ、続いて、装置を実質的に変えることなく、または加熱混加物製剤に適用するエネルギーを実質的に上昇させることなく、加熱ホモジネートに転化する。

【0131】

本明細書で用いる均質化は、高エネルギー法を、水性担体中に薬物と1種もしくは複数種の表面活性物質とを含んでなる固体もしくは固体粒子または液体もしくは液体粒子または小滴の前駆組成物、例えば、混合物、混加物、ブレンド、エマルション、懸濁液、分散系、またはその他の組成物に適用した結果として、水性担体中の薬物含有小粒子のホモジネートまたは均一分散系を作り出すことをさす。ここで、生成したホモジネートおよび小粒子は、より大きな粒子もしくは小滴または非均一な固体もしくは液体ドメインへの相分離に向けて、少なくとも一時的に安定である。均質化、詳細には加熱懸濁液および加熱ホモジネートの形成に関する均質化は、機械的エネルギー、例えば、高剪断混合、超高剪断混合、高速ブレンディング、微小流動化、ならびに、例えば分散ミル、ボールミル、アトリッションミル、振動ミルおよびメディアミルによる微粉碎の入力によるか、あるいは音波処理の形での音波エネルギーの適用により、達成することができる。好ましくは、本方法にミルが用いられ、そのミルに媒体または摩砕媒体が含有されている場合、そのような媒体を濾過またはその他の適切な分離方法で除去すると、本発明の均質化組成物が得られる。均質化は、好ましくは、前駆組成物を、高圧下、例えば1000 psiより高圧下で、小さなオリフィスに通すことにより達成する。そのオリフィスは、前駆組成物中の粒子または小滴の平均径における低下ならびに数および表面積における増大をもたらし、小粒子を生成させることができる。とりわけ本発明の冷却分散系を調製するための均質化に関し、好ましい均質化方法は、前駆組成物を高圧下で小さなオリフィスに通すことを含んでなり、微小流動化を含む。

【0132】

薬物は、水性担体に固体として加えることができる。好ましくは、例えばフェノフィブラートのような薬物を、サイズにおいて最大約10 mmの粒子の形、例えば、微粉碎もしくは微細化された粒子または粉末で加えることができる。微粉碎粒子は、例えばバルクの粉末状または結晶質フェノフィブラートのエアジェットミルでの微粉碎により得ることができる。薬物はまた、水性担体に溶融材料、すなわちその融点以上、好ましくは薬物の融点から薬物の融点より約20℃上までであるが、その分解温度より低い温度に加熱されたものとして、加えることができる。フェノフィブラートの場合、好ましい温度は、薬物の融点である約80℃から約100℃であることができるが、薬物の分解点以下の温度も適している。

【0133】

水性担体中の表面活性物質の濃度は、0.1% w/w ~ 90% w/w、好ましくは0.1% w/w ~ 50% w/w、より好ましくは0.2% ~ 20%、もっとも好ましくは0.5% ~ 10% w/wで変動することができる。水性担体中の薬物、例えばフェノフィブラートの濃度は、0.1% w/w ~ 90% w/w、好ましくは0.5% w/w ~ 50% w/w、より好ましくは1% ~ 20% w/wで変動することができる。例えば、一観点において、今のところ好ましい組成物は、表面活性物質としての3% ~ 10%のリン脂質物質と14%の水難溶性薬物フェノフィブラートとを、水性担体としての10 mMのpH 8のリン酸緩衝液中に含んでなる。その他の観点では、今のところ好ましい組成物は、表面活性物質としての約0.5%のリン脂質物質と約10 ~ 14%のフェノフィブラートとを含んでなる。

【0134】

表面活性物質は、その分解点未満の任意の温度で水性担体に加えることができる。表面活

10

20

30

40

50

性物質の混合物として用いる場合、個々の成分を水性担体に別個に加えるか、混合物として組み合わせた後に加えることができる。表面活性物質は、薬物、例えばフェノフィブラートと一緒にまたは別個に、水性担体に加えることができる。

【0135】

水性担体中の薬物、例えばフェノフィブラートと、リン脂質物質のような表面活性物質との混加物を、高剪断混合の適用中に第1の温度範囲に加熱して、薬物を含有する加熱懸濁液を生成させる。

【0136】

その後、薬物を含有する加熱懸濁液を第1の温度範囲で均質化して、加熱ホモジネートを形成させる。第1の温度範囲をこの均質化の期間中維持して、薬物が確実に溶解状態で維持されるようにする。フェノフィブラートの場合、第1の温度範囲は、好ましくは80℃～100℃、より好ましくは80℃～90℃であるが、ただし、フェノフィブラートが溶解状態であり続けるという条件が付く。

10

【0137】

薬物を含有する加熱懸濁液の均質化は、その方法に適した設備で実施することができる。有用な設備には、市販の高圧均質化設備、例えば、A P V G a u l i n M 1 5、A v e s t i n E m u l s i f l e x C 5 または C 5 0、および M F I C M i c r o f l u i d i z e r M 1 1 0 E H、およびその他の市販の微小流動化装置、ならびに、熱交換器および温度モニタリング機器と、加熱懸濁液またはエマルジョンを運ぶための配管および弁とに適合するように改良された、市販の微小流動化装置が含まれる。微小流動化装置は、例えば、電気抵抗、加熱空気浴、または加熱流体浴、例えば、薬物の融点以上である第1の温度範囲に加熱された水浴もしくはシリコン油浴の使用により、第1の温度範囲に加熱することができる。

20

【0138】

薬物を含有する加熱懸濁液の均質化を、薬物が溶解状態を維持している間に、加熱された均質化装置の均質化チャンバーにおいて第1の圧力範囲で行う。第1の圧力範囲は、2000psi～30000psi、好ましくは約5000psi～20000psi、より好ましくは約3000psi～約1000psiであることができる。

【0139】

薬物を含有する加熱懸濁液を、加熱され所望により攪拌されているリザーバーからの重力供給によるか、またはポンプ、例えば蠕動ポンプの補助により、均質化装置の均質化チャンバーに入れて処理することができる。前記懸濁液を、第1の温度範囲に加熱されているリザーバーから、加熱ホモジナイザーの加熱均質化チャンバーを経て、そこから第1の温度範囲に加熱されている加熱受器へ、加熱懸濁液の全流体体積が離散的均質化に付され、加熱されたサブミクロンまたはミクロンの溶解粒子の均質な懸濁液が確実に得られるような方式で入れる。本発明の一観点において、各均質化パスの間で、処理した加熱懸濁液をバッチ式で加熱受器から加熱リザーバーにポンプまたは流し込みなどの手段により戻し、加熱均質化工程を繰り返す。他の観点では、処理した加熱懸濁液を、連続法で加熱リザーバー内に直接供給して戻す。水性担体が100℃より高温に加熱されている場合、均質化装置へ混加物を供給している間、および均質化されたまたは部分的もしくは不完全に均質化された加熱懸濁液を加熱リザーバーへ戻している間に、系を、密閉系として加圧下に入れる。均質化前の加熱懸濁液の初期体積を体積パスとして定義すると、初期に薬物の融点以上の第1の温度範囲にある加熱ホモジネートを生産するためにこの方式でホモジナイザーにより作成される体積パスの数は、1～約20、好ましくは1～10、より好ましくは2～8、もっとも好ましくは4～7であることができる。この方法に好ましい薬物はフェノフィブラートであり、80℃～約100℃、より好ましくは80℃～約90℃の好ましい第1の温度範囲を有する。

30

40

【0140】

確実にわかっているわけではないが、薬物とリン脂質のような表面活性物質とを、微小流動化チャンバーにより高圧および高温条件下に強制的に付すと、温度に一時的な勾配が生

50

じることがあり、これは、微小流動化法が発熱性であり、粒子粉碎中に、処理された粒子懸濁液またはエマルションの温度に上昇を引き起こすためであることが、理解される。温度における一時的な上昇は、通常、熱交換器のような温度調節機器により制御されるが、水難溶性薬物と安定剤の一時的な濃度勾配は、微小流動化装置の急速に動く非平衡状態において確立されるか、存在し続ける。製剤の水不溶性または難溶性成分（例えばフェノフィブラートとリン脂質）を、おそらく、過飽和か、または分子が変形している環境であって、もし妨害されずに残れば、続いて再び平衡を達成することになる環境かを作り出す分子レベルにおいて、強制的に一過性の溶液にすることができる。一時的な濃度勾配は、微小流動化法において確立されることができると仮定する。微小流動化法では、薬物と安定剤の分子が強制的に水性環境に付されて、一時的に安定であるが新規な組成物および非平衡状態を与える。微小流動化をより低い温度の固体フェノフィブラートで実施した場合、この新規組成物は達成されず、その場合は異なる組成物が得られると予想される。 10

【0141】

われわれは、この加熱ホモジネートを、一時的に安定または準安定な冷却ホモジネートに冷却できることを見いだした。準安定により、われわれは、かき混ぜまたは長期静置により、冷却ホモジネートの一時的に安定な粒子が、結晶化または沈殿した薬物のより大きな粒子に転化し、水性担体からのホモジネート成分の相分離を示すことができることをさす。例えば、これらの条件下で、フェノフィブラートは、静置または手動式かき混ぜ、例えば振とうもしくは攪拌の適用時により大きな結晶をもたらす、一時的に安定または準安定な冷却ホモジネートを形成する。しかしながら、われわれは、驚くべきことに、冷却ホモジネートの一時的に安定な粒子の寿命を、冷却条件の制御により適度に延長できることを見いだした。小粒子の追加的長期安定性は、これに続く、薬物の融点未満である第2の温度範囲での均質化により、得ることができる。われわれはまた、本発明の加熱および冷却均質化法に用いられる均質化体積パスの総数が、本発明の混加物の調製に用いられた粉末または微細化薬物から開始するが従来法に従って薬物を完全に固体状態に維持しつつ均質化した、ほぼ類似の薬物懸濁液を生成させるのに必要とされる体積パスの数に比べ、実質的に少ないことを見いだした。 20

【0142】

一観点において、加熱ホモジネートの平均粒子サイズは、レーザー光回折に基づく計測器、例えばMalvern Mastersizer Micropusを用いて測定することができ、1 μ m未満であることを示すことができる。しかしながら、第1の温度範囲に予熱されていない受器中に加熱ホモジネートを収集し保持することを試みると、フェノフィブラートのような水難溶性薬物は、加熱ホモジネートから固体として、フェノフィブラートの場合は結晶として、すぐに沈殿する。これは、一時的に安定な分散系のかき混ぜに関係する可能性が非常に高い。 30

【0143】

フェノフィブラートの場合、加熱ホモジネートの顕微鏡試験は、それが懸濁液中の小さな非晶質粒子から構成されていることを示すが、フェノフィブラートは顕微鏡用スライド上に晶出する傾向がある。この迅速な結晶化は、加熱ホモジネートを室温でリザーバーに収集した場合にもみられる。 40

【0144】

一時的に安定または準安定な冷却ホモジネートは、水性担体中の薬物とリン脂質物質などの表面活性物質との混加物から誘導された加熱ホモジネートから、薬物の融解温度以上の第1の温度範囲から薬物の融点未満の第2の温度範囲まで、好ましくは1 $^{\circ}$ C～約20 $^{\circ}$ Cの範囲までの、かき混ぜない状態で、その加熱ホモジネートを急速に冷却することにより、得ることができる。いくつかの場合、非攪拌条件における薬物の結晶化の容易さに応じて、冷却ホモジネートは、加熱ホモジネート中に初期に検出されるものに非常によく似た小さな非結晶質粒子を保持することができる。所望により、加熱ホモジネートを、第2の温度範囲への冷却開始前の滞留時間にわたり、薬物の融点より高い第1の温度範囲で維持することができる。滞留期間中に薬物の融点より高温でかき混ぜても、薬物の結晶化は達成 50

されない。しかしながら、冷却ホモジネートの攪拌などによるかき混ぜは、粒子サイズの成長ならびに薬物の結晶化および沈殿を引き起こすことができる。

【0145】

詳細には、フェノフィブラートの場合、われわれは、一時的に安定または準安定な冷却ホモジネートを、水性担体中のフェノフィブラートとリン脂質物質との混加物から誘導された加熱ホモジネートから、フェノフィブラートの融解温度以上の第1の温度範囲からフェノフィブラートの融点未満の第2の温度範囲まで、好ましくは1℃～約40℃、より好ましくは4℃～40℃でフェノフィブラートが溶融していない範囲までの、かき混ぜない状態で、その加熱ホモジネートを急速に冷却することにより、得ることができることを見いだした。非攪拌条件において、冷却ホモジネートは、加熱ホモジネート中に初期に検出されるものに非常によく似た小さな非結晶質粒子を保持する。所望により、加熱ホモジネートを、第2の温度範囲への冷却開始前の滞留時間にわたり、第1の温度範囲、例えば80℃～90℃で維持することができる。滞留期間中にかき混ぜても、フェノフィブラートの結晶化は達成されない。

10

【0146】

フェノフィブラートを含有する加熱ホモジネートに冷却をもたらす前の80～90℃での最小滞留時間を決定するために、滞留時間を0～60分間にわたり15分間隔で変動させ、5℃に保持した浴中での冷却期間を冷却開始後30分間一定に保った。これらの実験で、われわれは、冷却ホモジネートの粒子の平均径が、検討したすべての条件下で同様であることを見いだしている。したがって、新たに調製した加熱ホモジネートの試料を、一定の滞留期間にわたり第1の温度範囲で保持することができ、あるいは、第1の均質化工程の完了後すぐに第2の温度範囲に冷却することができる。

20

【0147】

水難溶性薬物を含有する加熱ホモジネートを、薬物の融点以上の第1の温度範囲から薬物の融点未満の温度まで冷却して、冷却ホモジネートを形成させるために、水難溶性薬物を含有する加熱ホモジネートに多くの冷却法を適用することができる。いくつかの方法の例を、フェノフィブラートについて以下のように列挙し、例示する。

【0148】

方法1：周囲空气中、所望により密閉容器中で、加熱ホモジネートをかき混ぜずにそのまま静置し、薬物の融点より高温から外界室温まで冷却することにより、酸素と空気を排除する緩慢な冷却。

30

【0149】

方法2：約15℃～20℃である室温における水浴中での、薬物の融点（フェノフィブラートの場合は約85℃である）より高温からの緩慢なかき混ぜない冷却。

方法3：薬物の融点より高温から室温までの、攪拌油浴中、1分あたり1℃での緩慢な段階的冷却。

【0150】

方法4：薬物の融点より高温から、薬物の融点より約20℃低い温度（フェノフィブラートの場合、約85℃から65℃に下がる）までの緩慢な段階的冷却と、これに続く4℃で等温的に冷却されている水浴中での4℃への冷却。

40

【0151】

方法5：4℃で等温的に冷却されている水浴中での急速な冷却。

方法6：薬物の融点より高温から、薬物の融点より約40℃低い温度（フェノフィブラートの場合、約85℃から約40℃）までの、1分あたり1℃の速度での緩慢な段階的冷却。

【0152】

初期に100℃より高い温度から冷却するために、加熱ホモジネートを加圧容器に維持する。冷却後、次に、圧力を、所望により、典型的には均圧が大気圧条件になるのを可能にする弁の手段により、容器の内容物をかき混ぜることなく大気圧に調整してもよい。好ましくは、窒素またはアルゴン雰囲気のような不活性雰囲気を、本発明の製剤との接触にお

50

いて維持する。

【0153】

冷却局面中の攪拌の効果を、例としてフェノフィブラートについて検討した。いくつかの試験では試料をかき混ぜないで放置し、その他の試料は冷却方法中にTeflonでコーティングされたマグネティックスターラーを用いて250rpmで磁氣的に攪拌した。これに加えて、いくつかの実験では、加熱ホモジネートを、第1の温度に加熱しておいた追加的な水性担体で10倍に希釈し、次に希釈した加熱ホモジネートを旋回させて、加えた水性担体を均等に分布させた後、その希釈した加熱ホモジネートを冷却した。

【0154】

粒子サイズの決定を、Malvern Microplus Mastersizerを用いて実施した。冷却開始後2～3時間目に、試料を試験した。結果を体積加重平均またはD(4, 3)として報告する。試料は、明るい偏光下で同相および異相の両モードを用いて、顕微鏡的にも試験した。同相の光により、おもな粒子サイズを決定し、凝結体を検出することが可能であった。異相試験により、組成物中に形成した結晶の量の目安が得られた。形態学的に小さなフェノフィブラートの結晶質粒子は、大きなフェノフィブラート結晶と容易に識別された。

【0155】

3% Lipoid E80（本明細書では、これ以降E80とよぶ場合もある）を、10%フェノフィブラートを含有する加熱ホモジネートの単一パス均質化調製においてリン脂質物質として用いた場合、方法1または2のいずれかにより冷却したときの粒子特性に、差異はほとんど観察されなかった（3時間目の平均粒子サイズは、それぞれ2.42および2.96 μm であった）。粒子は、初期は非結晶質かつ球形でサブミクロンのものであったが、3時間以内に結晶が現れた。対照的に、3% Lipoid E80を、10%フェノフィブラートを含有する加熱ホモジネートの2パス均質化調製においてリン脂質物質として用いた場合、試料を方法1で冷却したときに、試料を方法2で冷却したときと比べ小さな粒子サイズが意外にも観察された（3時間冷却後、それぞれ0.56および1.64 μm ）。この差異は、2パスで処理したときに飽和脂質、例えばホスホリポン100H（本明細書では、これ以降100Hとよぶ場合もある）およびホスホリポン90H（本明細書では、これ以降90Hとよぶ場合もある）で調製した加熱ホモジネートでみられた差異とは異なっていた。これらの製剤において、冷却開始後2～3時間目の粒子サイズは、Lipoid 80を用いてみられたものに比べ、著しく大きかった。2パスで3%ホスホリポン100Hを用いて調製し、方法1および2に従って3時間冷却した加熱ホモジネートの場合、平均粒子サイズはそれぞれ14.72および10.31 μm であった。2パスで3%ホスホリポン90Hを用いて調製し、方法1および2に従って2時間冷却した加熱ホモジネートの場合、平均粒子サイズはそれぞれ6.07および5.23 μm であった。顕微鏡的に、ホスホリポン100Hおよびホスホリポン90Hを含有する冷却ホモジネートは、時間をかけて結晶が現れる粒子凝結体からなっていた。Lipoid E80製剤では、凝結体は典型的にはみられなかったが、結晶成長は時間をかけて起こった。

【0156】

意外にも、かき混ぜないで冷却速度を上昇させると、緩慢な冷却法により生成した場合に比べ、水難溶性薬物フェノフィブラートを含有する小粒子をより多く保持する冷却ホモジネートが生成することを見いだした。これは、特にLipoid E80をリン脂質物質として用いたときに該当する。例えば、2つの均質化パスで表面活性物質としての3% Lipoid E80と10%フェノフィブラートとから調製した加熱ホモジネートの試料を、方法5（急速な冷却）により冷却し、方法1または2（緩慢な冷却）に従って冷却した同じ組成物の加熱ホモジネートの冷却試料と比較すると、3時間目の粒子サイズは、急速な冷却の場合は0.63 μm であるのに対し、緩慢な冷却の場合は0.76 μm であった。

【0157】

非攪拌試料の場合、最小粒子サイズの増大をすべての冷却法で観察することができたが、

攪拌条件下では、水難溶性薬物の実質的な結晶化または沈殿または凝集を観察することができた。例えば、フェノフィブラートを含む非攪拌試料の場合、最小粒子サイズの増大が、すべての冷却法で観察された。対照的に、攪拌条件下では、フェノフィブラートの実質的な結晶化が、すべての冷却方法について観察された。緩慢な工程の方法で冷却した試料の場合、薬物の融点より約 20℃低い温度、すなわちフェノフィブラートについては約 60℃未満で、結晶成長が起こった。

【0158】

攪拌バーまたはスパチュラを用いるような機械的攪拌により冷却ホモジネートに付与されるエネルギーは、冷却ホモジネートの粒子に安定性を付与するのに十分ではないことを、知ることができる。効果的であるためには、粒子安定化高エネルギー法が冷却ホモジネートの粒子に十分なエネルギーを付与して、それらを一時的に安定なホモジネートから、より長寿命の粒子分散系に転化しなければならない。さもなければ、望ましくない大きな粒子が、一時的に安定な冷却ホモジネートから生成する。好ましい粒子安定化高エネルギー法には、音波処理、均質化および微小流動化が含まれる。もっとも好ましい粒子安定化高エネルギー法は、均質化である。十分なエネルギーを粒子に適用して、粒子組成物のいくつかの観点を改質しなければならないと考えられる。それらの観点は、今のところ未知であるが、表面活性物質存在下での粒子サイズのさらなる低減か、薬物および／もしくは表面活性物質分子の粒子表面またはその上での再構成か、あるいはその他の現象に関連していてもよい。

【0159】

リン脂質表面活性物質により安定化され、均質化か微小流動化か熱融解微小流動化か音波処理により調製されたフェノフィブラート微粒子の経口剤形は、絶食状態と摂食状態でのフェノフィブラートの取込みに対する食物効果において予想外の低減を提供する。

【0160】

追加的な加熱水性担体による加熱ホモジネートの 10 倍希釈は、冷却時の粒子サイズに有益な効果を有することが、意外にも見いだされた。一例としてフェノフィブラートに関する結果を表 1 に示す。フェノフィブラートの希釈懸濁液の粒子サイズが非希釈懸濁液のものより小さいことを示している表 1 の下部 2 行が、注意を引く。

【0161】

【表 1】

表 1. 10%フェノフィブラートと 3%リン脂質を含む加熱ホモジネートのマイクロメーターでの冷却時粒子サイズに対する、水性担体での希釈効果						
リン脂質	E80	E80	100H	100H	90H	90H
(1パス)						
冷却法 (冷却時間)	1 (3h)	2 (3h)	1 (3h)	2 (3h)	1 (2h)	2 (2h)
非希釈時平均粒子サイズ	2.42	2.96	11.46	9.71	4.83	4.12
希釈時平均粒子サイズ	1.84	1.69	3.29	3.77	2.17	2.73

【0162】

1 μm 未満の平均粒子サイズを有する冷却ホモジネートは、通常、融解薬物を含む加

熱ホモジネートを複数の均質化パスに付した後、急速に冷却することにより、達成することができる。複数の均質化の効果は、より小さな粒子が生成する点であるが、粉碎効果は、非直線的であり、戻り率(rate of return)の低下を示す、すなわち、平均粒子サイズは、パス数の増加に伴い非直線的に低減する。

【0163】

フェノフィブラートの場合、加熱均質化パス数を1から2に増加させ、続いて冷却すると、Lipoid E80を用いた場合はより小さな粒子サイズを有する冷却ホモジネートが生成したが、Phospholipon 100HまたはPhospholipon 90Hを用いた場合はそうならなかった。例えば、冷却3時間後、方法1に従って調製したフェノフィブラートを含む冷却ホモジネート試料は、前駆加熱ホモジネートを1均質化パスに付してある場合の粒子サイズ2.42 μm に比べ、前駆加熱ホモジネートを2パスの均質化に付してある場合は0.56 μm の粒子サイズを有していた。加熱ホモジネートを10均質化パスに付してある場合、冷却ホモジネートは0.29 μm の粒子サイズを有していた。約0.3 μm の粒子サイズを有する冷却ホモジネートは、少なくとも5均質化パスに付してある加熱ホモジネートから達成しうることが、一般に見いだされた。これに追加的な均質化は、より小さな粒子をもたらしたが、体積パスあたりの割合が低下した。例えば、0.1 μm ほどの粒子を、均質化条件下で達成することができる。リン脂質の関数としての1および2均質化体積パスに関する結果を、表2に示す。

【0164】

【表2】

表2. 10%フェノフィブラートと3%リン脂質を含む加熱ホモジネートのマイクロメーターでの冷却時粒子サイズにおける、1加熱均質化パスと2加熱均質化パスの差異

リン脂質	E80	E80	100H	100H	90H	90H
冷却法	1	2	1	2	1	2
(冷却時間)	(3h)	(3h)	(3h)	(3h)	(2h)	(2h)
1パスでの平均粒子サイズ	2.42	2.96	11.46	9.71	4.83	4.12
2パスでの平均粒子サイズ	0.56	1.64	14.72	10.31	6.07	5.23

【0165】

われわれは、冷却ホモジネートのパス依存性粒子サイズが、表面活性物質と薬物との濃度比率の関数であることができることも見いだした。例えば、表面活性物質として3% Lipoid E80および薬物として10%フェノフィブラートを用いて調製し、10均質化パスに付した加熱ホモジネートは、方法6により0.35 μm の粒子サイズを有する冷却ホモジネートをもたらしたが、表面活性物質として10% Lipoid E80および薬物として10%フェノフィブラートを用いて調製し、10均質化パスに付した加熱ホモジネートは、方法6により1.3 μm の粒子サイズを有する冷却ホモジネートをもたらした。

【0166】

さらに、加熱ホモジネートを、表面活性物質として3% Phospholipon 100Hおよび薬物として10%フェノフィブラートを用いて調製し、10均質化パスに付し、冷却した場合、1.45 μm の粒子サイズを有する冷却ホモジネートが方法5により生成した。対照的に、加熱ホモジネートを、表面活性物質として3% Lipoid E80および薬物として10%フェノフィブラートを用いて調製し、10均質化パスに付し、

冷却した場合、1.3 μm の粒子サイズを有する冷却ホモジネートが生成した。

【0167】

非攪拌条件下において4℃の浴中で加熱ホモジネートを急速に冷却すると、形態および粒子サイズにおいて冷却前の加熱ホモジネートで観察されたものから最小限の変化を伴う冷却ホモジネートが生成する。例えば、われわれは、表面活性物質としてリン脂質および薬物としてフェノフィブラートを含有する加熱ホモジネートを非攪拌条件下において4℃の浴中で急速に冷却すると、形態および粒子サイズにおいて冷却前の加熱ホモジネートで観察されたものから最小限の変化を伴う非結晶質冷却ホモジネートが生成することを、発見した。加熱ホモジネートの試料を80℃で最長1時間保持した後、冷却して冷却ホモジネートを形成させ、これを5℃で30分間保持した場合、粒子サイズにおける差異を、冷却前に加熱ホモジネートを80℃で保持した時間の関数として検出することはできなかった。最適な処理速度のために、新たに調製した加熱ホモジネート試料を、適切な数の均質化パス、例えば5パスの加熱均質化の直後に、第1の温度範囲から第2の温度範囲まで冷却して、冷却ホモジネートを提供することができる。しかしながら、そのように調製した冷却ホモジネートは、薬物の結晶の形成に向けて一時的に安定または準安定であると思われる、薬物の結晶は、そのまま静置された場合、より大きく成長し、冷却ホモジネートの懸濁液から沈殿することができる。より大きな粒子および結晶の形成は、冷却ホモジネートを例えば攪拌または振とうにより妨害すると、増大する。

10

【0168】

好ましくは、リン脂質で安定化されているフェノフィブラートの微粒子の平均粒子サイズは、10ミクロン未満、より好ましくは5ミクロン未満、さらにより好ましくは4ミクロン未満、さらにより好ましくは3ミクロン未満、さらにより好ましくは2ミクロン未満、もっとも好ましくは1ミクロン未満である。約0.5ミクロン未満である微粒子が特に好ましい。

20

【0169】

本発明の他の観点において、増量剤または増量剤用賦形剤（すなわち、医薬的に許容しうる賦形剤で、今のところ入手可能なフィブラート単独およびスタチン単独の製剤に用いられているものを含む）を、固体として、または水性担体の溶液中に、現行法での工程において加えることができる。好ましくは、可溶性の糖を、本発明の方法における水性担体中の薬物と表面活性物質との混加物に加えることができる。

30

【0170】

本明細書では、増量剤を、通常は医薬的に許容しうる賦形剤であり、懸濁液、例えば水性懸濁液中への乾燥小粒子の再懸濁の補助に有用な化合物として定義する。適切な増量剤には、ヒドロキシルを含有し、親水性で、比較的分子量（50000未満）の化合物、例えば、単糖類、二糖類、三糖類、スクロース、ラフィノース、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、トレハロース、グリセロール、デキストロース、フルクトース、ペントース、ヘキソース、キシリトールおよびそれらの混合物を含む糖などが含まれる。増量剤は、乾燥法における保護剤、例えば凍結乾燥法における凍結保護物質として、または噴霧乾燥法もしくは蒸発法における添加剤として有用であり、乾燥中の粒子の融合、化合、懸濁分解および凝集を防止または実質的に低減し、乾燥状態からの粒子の再懸濁を補助して粒子の懸濁液を形成させる。水難溶性薬物を含有する乾燥小粒子は、例えば、凍結乾燥物として得ることができる。凍結乾燥物は、水性担体を凍結させて水中の分散系を含んでなる固体にした後、減圧下で氷を昇華させることにより氷を除去する方法により、粒子の冷却分散系から得られる固体である。増量剤はまた、それらが溶解または部分的に溶解している水性担体の氷点を低下または降下させることができる。

40

【0171】

増量剤は、目的用途に応じて、0.1%～約60% w/w以上までの量で加えることができる。追加的量の増量剤を、リン脂質安定化微粒子に、それらが懸濁液として調製された後、例えば、噴霧乾燥工程もしくは凍結乾燥工程などの乾燥工程の前に、あるいは、それらが乾燥または実質的に乾燥された後に、加えることができる。増量剤と乾燥または実質

50

的に乾燥した微粒子との混合は、成分を混合することによるか、または1種以上の増量剤を微粒子に（もしくはその逆）加え、続いて成分をブレンドすることにより、行うことができる。あるいは、微粒子を液体または流体、例えば水性流体中に再懸濁させ、溶液、懸濁液または乾燥物質として増量剤と混ぜ合わせることができ、その液体または流体を続いて除去することができる。目的用途および最終的な製剤および剤形に応じて、単糖類、二糖類、三糖類、スクロース、ラフィノース、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、トレハロース、グリセロール、デキストロース、フルクトース、ペントース、ヘキソース、キシリトールおよびそれらの混合物のような増量剤を、約0.1%からそれらの溶液中での溶解限度までの変動する量で、加えることができる。追加的な分量を、乾燥微粒子＋増量剤を追加的な増量剤とブレンドすることにより、加えることができる。これらの成分の好ましい範囲は、錠剤またはカプセル剤形の約1%～約90%を提供するような範囲である。 10

【0172】

本発明のさらに他の観点において、リン脂質安定化微粒子を、増量剤の表面上に噴霧することができる。例えば、増量剤が、医薬的に許容しうる材料または賦形剤の粒子またはビーズの形にあり、好ましくは約5 μ m～約0.5mmもしくは場合によってはさらに約2mm以下の範囲にある場合、追加的な溶解または懸濁した増量剤を所望により含有するリン脂質安定化微粒子の懸濁液（粒子またはビーズとして同じ組成物であるか、粒子またはビーズ中の材料とは異なる組成物であることができる）を、増量剤粒子またはビーズの表面上にスプレーコーティングして、スプレーコーティングの繰返しに由来する層および所望により多層を作り出すことができる。例えば、スタチンと、スクロースのような糖の水性懸濁液中のリン脂質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組み合わせを、単層または多層中の糖のビーズまたは微粒子、例えばスクロースビーズかラクトースビーズかデンプンビーズかポリビニルピロリドンすなわちPVPビーズの表面上に噴霧することができ、そのように生産したコーティング済みビーズを、所望により医薬的に許容しうる賦形剤と混合して、カプセルに入れるか、錠剤に圧縮するか、粉末として維持して、本発明の剤形を提供することができる。 20

【0173】

今のところ好ましい増量剤には、トレハロース、スクロース、ラフィノース、ソルビトールおよびそれらの混合物が含まれる。混加物中のこれら増量剤の好ましいレベルは、約1%～約40%w/w、より好ましくは約2%～約30%w/wの範囲である。 30

【0174】

スタチンと、本発明に記載しているように食物効果において実質的な低減を示すリン脂質安定化微粒子との組み合わせは、多くの剤形、例えば、錠剤、カプセル、および粉末で利用することができ、粉末は、飲料、例えば、柑橘類の飲料（例えばオレンジジュースなど）、または野菜ジュースのような食物飲料、あるいはカロリー制限食または脂肪制限食を取っている患者によって用いられることがあるフレーバー飲料、例えばSlimFastTMおよび類似の飲料中に、分散させることができる。WO00/30616に開示されている剤形もととりわけ有用であり、その内容を本明細書中で参考として援用する。

【0175】

増量剤は、混加物、加熱懸濁液、加熱ホモジネート、冷却ホモジネート、冷却分散系、および乾燥粒子に、加えることができる。それらは、固体として、液体として、水性担体中に可溶の場合は水性担体中の溶液として、またはそれらの組み合わせで、加えることができる。一態様において、本発明の一部として冷却ホモジネートなどのような組成物に加えられる増量剤は、組成物＋増量剤が微小流動化装置を用いた追加的な均質化工程を経る場合、水性懸濁液中に膨潤しうるのみではなく、水性懸濁液中に可溶であることが好ましい。 40

【0176】

増量剤（もしくは医薬的に許容しうる賦形剤）または賦形剤の組み合わせの添加効果に関して、冷却ホモジネート製剤の安定性を試験した。増量剤を、固体または液体として、水性担体中のフェノフィブラートと表面活性物質としてのリン脂質物質との加熱混加物に加え 50

た後、80℃で例えば10加熱均質化パスを用いて処理し、続いて4℃の水浴中で冷却すると、粒子サイズの推定値は、増量剤スクロース（10%）は例外として、2時間にわたる粒子平均径の測定値がほとんど増大しないことを示唆していた。しかしながら、顕微鏡的観察では、冷却工程後に、著しい数の大きな結晶の存在が示された。何も含有しないかまたは増量剤を含有する高温の緩衝溶液を、処理製剤に2倍加えると、平均粒径において大きな増大が生じた。これは、顕微鏡検査により、粒子と、同様に存在している大きな結晶との凝結に起因すると考えられた。

【0177】

トレハロースを水性担体中のフェノフィブラートとリン脂質物質との混加物に攪拌しつつ加えると、結晶が検出され、トレハロースが、結晶の形成および沈殿に関し、これら準安定製剤を安定化しないことが示された。PVP17およびグリセロールを加熱ホモジネートに加えると、両方の場合について、結晶成長が攪拌条件下で顕微鏡的に観察された。グリセロール単独またはグリセロールとトレハロースを混加物に加えた後、均質化すると、攪拌実験からの結果は同様に、これらの製剤が不安定で、広範囲にわたる結晶化が長期間観察されることを示していた。したがって、増量剤すなわちPVPを混加物または加熱ホモジネートに加えても、攪拌条件下で準安定製剤の安定化をもたらさない。

10

【0178】

冷却ホモジネートが、かき混ぜ、例えば攪拌または手動式振とうに関し不安定であることができるのに対し、われわれは、驚くべきことに、冷却ホモジネートを、第2の温度範囲および第2の圧力範囲で粒子安定化高エネルギー法を適用することにより、より安定な冷却分散系に変換できることを見いだした。

20

【0179】

例えば、フェノフィブラートの上記冷却ホモジネートは、かき混ぜ、例えば攪拌または手動式振とうに関し不安定で、フェノフィブラートの結晶形成を招くことが見いだされているが、われわれは、冷却ホモジネートを、第2の温度範囲および第2の圧力範囲で粒子安定化高エネルギー法を適用することにより、より安定な冷却分散系に変換できることを見いだした。

【0180】

適切な粒子安定化高エネルギー法の例には、均質化、微小流動化および音波処理が含まれる。微小流動化は一般に、均質化の方法と考えられている。リン脂質安定剤の存在下でフェノフィブラートを微小流動化すると、新規組成物が生成し、その組成物は、乾燥固体として適切な剤形、例えば錠剤またはカプセルに、所望により1種以上の賦形剤、例えばスクロース、ラフィノース、ソルビトール、トレハロース、Tween 80、マンニトール、その他の糖およびデンプンなどの存在下で製剤したときに、薬物の新規経口剤形を提供する。その剤形は、絶食患者に投与した場合、その患者が高脂肪食を摂取したときにその剤形によりその患者が受け取る活性薬物種の量の少なくとも80%を提供する。絶食または摂食患者による薬物取込みに対する食物効果における、意外かつかなり大きな低減は、処置を受ける患者への薬物の処方により有用である。これは、患者が摂食もしくは絶食しているか、またはカロリー低減食もしくは脂肪低減食を取っているか否かにかかわらず、患者は同等かつ治療的に有用なレベルの薬物を受け取るためである。

30

40

【0181】

一観点において、難溶性薬物を含有する加熱ホモジネートの粒子は非結晶質であることができるが、粒子安定化高エネルギー法の適用の結果として生成する冷却分散粒子は結晶質であることができる。攪拌は冷却ホモジネート中に著しい粒子成長を引き起こすことができるが、攪拌は高エネルギー法により冷却ホモジネートから形成された冷却分散系中に著しい粒子成長をもたらさない。このように生成させた冷却分散系は、冷却ホモジネートに比べ、粒子成長に対して堅牢である。冷却分散系の粒子は、好ましくはミクロンおよびサブミクロン範囲にある。冷却分散系の調製に利用される安定化処理工程の数、すなわち体積パスの数に応じて、冷却分散系はまた、分散系の攪拌により容易に分解または分散または脱凝結(de-aggregate)することができる、粒子の弱い会合凝結体を含んでなる。好まし

50

くは、処理工程の数を1から5～20、好ましくは10～20の範囲まで増加させると、より少なく、より容易に分散する凝結体をもたらすことができる。攪拌に対する製剤の不安定性は、粒子安定化高エネルギー法の結果、低下することができる。

【0182】

顕微鏡的に、難溶性薬物の例としてフェノフィブラートの場合、加熱ホモジネートの粒子は非結晶質であるが、粒子安定化高エネルギー法の適用の結果として生成した冷却分散系の粒子は固体および結晶質である。攪拌は冷却ホモジネート中に著しい粒子成長を引き起こすことができるが、攪拌は冷却ホモジネートから形成させた冷却分散系中に著しい粒子成長をもたらさないことは、重要である。このように生成させた冷却分散系は、冷却ホモジネートに比べ、粒子サイズの成長に対して堅牢である。考え得る解釈の一つは、難溶性薬物の結晶形成のための核形成部位の数が、表面活性物質存在下での粒子安定化高エネルギー法、例えば微小流動化の適用により実質的に増加して、ミクロンおよびサブミクロン範囲にある安定で小さな結晶質粒子を生じるというものである。

10

【0183】

本発明のスタチンとリン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組み合わせ（これ以降、場合によってはF e n o s t a t i nとよび、本明細書中で開示する）の一態様において、望ましい量のスタチンを好ましい方法の任意の工程で加えることができるが、好ましくは、フェノフィブラートを含有する冷却ホモジネートに、第2段階の高エネルギー微小流動化法の直前に加えることができる。これは、スタチンが熱的または加水分解的に不安定な場合に特に好ましい。一観点において、本発明の剤形中に存在すべきスタチンの望ましい量は、スタチンの臨床的に実践されている1日量の量に基づき決定することができる。したがって、例えばシンバスタチンの場合、冷却ホモジネートに加えるべき量は、フェノフィブラートの量に対し5%～30%、好ましくは7%～15%である。スタチンは、用いられる水性担体中、例えば10mMのpH 8のリン酸緩衝液中のその溶解度に応じて粉末または溶液として、フェノフィブラートの冷却ホモジネートに加えることができる。ロバスタチン、シンバスタチン、イタバスタチンおよび特定の他のものの場合、ラクトース環は、特定の水性緩衝液条件下で、対応するヒドロキシ酸形またはその塩に開環することができる。この態様では、望ましい量のスタチンを、フェノフィブラートを含有する冷却ホモジネートに加えた後、冷却ホモジネート+加えられたスタチンを、高エネルギー微小流動化法に付す。高エネルギー微小流動化法の例を以下に記載する。

20

30

【0184】

本発明の剤形において、スタチンは、水溶性、水不溶性、または水難溶性であることができる。

本発明の剤形において、とりわけスタチンが水不溶性または水難溶性である場合、スタチンは、微粒子の形にあることができ、または、微粒子、好ましくは、1種以上の表面活性物質により安定化されている微粒子の形にある微粒子の構成成分であることができ、あるいは、1種以上の表面活性物質により安定化されている微粒子の構成成分である。この観点において、好ましい表面活性物質はリン脂質を含んでなる。

【0185】

本発明の剤形では、スタチンを、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンおよびセリバスタチンからなる群より選択する。本発明の剤形の好ましい態様において、スタチンはロバスタチンであることができ、ここでロバスタチンは2mg～50mgの範囲で存在する；スタチンは2mg～50mgの範囲で存在するプラバスタチンであることができ；スタチンはシンバスタチンであることができ、ここでシンバスタチンは2mg～100mgの範囲で存在する；スタチンはアトルバスタチンであることができ、ここでアトルバスタチンは2mg～100mgの範囲で存在する；スタチンはロスバスタチンであることができ、ここでロスバスタチンは2mg～100mgの範囲で存在する；スタチンはフルバスタチンであることができ、ここでフルバスタチンは2mg～50mgの範囲で存在する；スタチンは

40

50

イタバスタチンであり、ここでイタバスタチンは0.2 mg ~ 100 mg の範囲で存在する；スタチンはセリバスタチンであり、ここでセリバスタチンは0.05 mg ~ 2 mg の範囲で存在する。

【0186】

好ましい粒子安定化高エネルギー法は、微小流動化であり、例えばMicrofluidix M110EH装置を用いる。微小流動化は、1 ~ 20 体積パス、好ましくは2 ~ 20 体積パス、より好ましくは5 ~ 20 体積パス、もっとも好ましくは10 ~ 20 体積パスを用いて、成し遂げることができる。微小流動化は、連続式またはバッチ式で行うことができる。好ましい第2の温度範囲は、冷却ホモジネートの調製に用いられる第2の温度範囲であり、好ましくは1℃ ~ 40℃、より好ましくは4℃ ~ 40℃、さらにより好ましくは4℃ ~ 20℃、もっとも好ましくは4℃ ~ 15℃である。冷却分散系の調製に有用な圧力範囲は、第2の圧力範囲、すなわち、2000 ~ 約30000 psi、好ましくは5000 ~ 約20000 psi、もっとも好ましくは5000 ~ 18000 psi である。

10

【0187】

上記微小流動化法を、好ましくは、窒素またはアルゴンのような不活性ガスで空気を置き換えることにより、空気の非存在下で実施する。

顕微鏡的に、フェノフィブラートとスタチンの微粒子を含んでなる本発明の剤形の一態様において、冷却分散系は、結晶質フェノフィブラート微粒子とスタチン微粒子との懸濁液を含んでなる。冷却分散系の調製に利用される安定化処理工程すなわち体積パスの数に直接的に依りて、冷却分散系はまた、懸濁液の攪拌または懸濁液の手動式振とうにより分解または分散または脱凝結することができる結晶質フェノフィブラート微粒子とスタチン微粒子との弱い会合凝結体を含んでなる。

20

【0188】

図1は、微小流動化フェノフィブラートと、微細化フェノフィブラートおよびデンプン存在下で調製したフェノフィブラート組成物との、光学顕微鏡による比較を示す図である。図1(A)において、フェノフィブラート20の結晶およびデンプン10のドメインは、100 μm の尺度に対して大きい。図1(B)において、濃縮した微細化フェノフィブラート40は、サイズが不均一で、不均一に分散していることがわかり、粒子はデンプンドメイン30に混入している(entrained)。図1(C)において、リン脂質で安定化されている濃縮した微細化フェノフィブラート粒子40は、図1(B)の微細化フェノフィブラートより小さな平均サイズで均一に分布している。

30

【0189】

冷却分散系の粒子の平均径における低減は、冷却均質化工程中の体積パスの数を増加させることにより達成することができる。例えば、表3に示すように、表面活性物質としての3% Lipoid E80と水難溶性薬物としての10% フェノフィブラートとの混加物から誘導される製剤であって、最初に10体積パスにわたり処理して薬物を含有する加熱ホモジネートを形成させ、方法5に従って冷却して薬物を含有する一時的に安定な冷却ホモジネートを形成させ、その後、2体積 ~ 10体積パスにわたり微小流動化して薬物を含有する小粒子の冷却分散系を形成させた製剤の場合、観察された平均径は、粒子安定化高エネルギー法を受ける前の冷却ホモジネートとして0.26 ~ 0.54 μm、2体積パスにわたり処理したときの冷却分散系として1.45 μm、そして10体積パスにわたり処理した場合は0.9 μmであった。驚くべきことに、攪拌に対する製剤の安定性は、粒子安定化高エネルギー法の結果、劇的に向上した。追加的な粒子安定化高エネルギー法がないと、冷却ホモジネートの平均粒子サイズは、30分以内の攪拌で2桁の大きさに増大した。しかしながら、粒子安定化高エネルギー法の適用後、平均粒子サイズは、最長24時間の攪拌で実質的に増大しなかった。これに加えて、製剤を10体積パスにわたり処理した場合、冷却分散系の平均粒子サイズは、より小さく、最長5日間はより小さいままであった。

40

【0190】

【表3】

50

表3. 4℃における、10mMのpH 8のリン酸緩衝液中の10%フェノフィブラートと表面活性物質としての3% Lipoid E80との混加物からの冷却ホモジネートと冷却分散液の粒子サイズ変化			
	時間 (分)	平均サイズ 攪拌していない (μm)	平均サイズ 攪拌している (μm)
冷却ホモジネート (10 体積パス)	0	0.26	0.26
	30	0.26	14.22
	60	0.54	9.44
冷却分散系 (2 体積パス)	0	1.45	1.45
	30	1.45	1.29
	60	1.37	1.37
	1440	測定していない	1.12
冷却分散系 (10 体積パス)	0	0.87	測定していない
	1140	0.93	測定していない
	5700	0.97	測定していない

10

20

30

40

50

【0191】

卵レシチンLipoid E80をホスホリボンH100で置き換えた場合、10パス後の冷却ホモジネートの粒子サイズは、Lipoid E80での等価物の場合より大きかった（それぞれ2.3 μm 対0.3 μm ）。これに加えて、薬物を含有する小粒子の冷却分散系を形成させるための処理後、冷却分散系の粒子サイズにおける相対的増大がさらに検出された。これは、主として粒子の凝結に起因することができる。Lipoid E80製剤とホスホリボンH100製剤の両方について、凝結体のサイズは、攪拌を用いて長期間のうちに低減することができた。

【0192】

本来、混加物中のフェノフィブラートと表面活性物質としてのリン脂質とから10体積パスにより調製されている、冷却分散系の例の走査型電子顕微鏡（SEM）分析は、それらが、それぞれ平均径において約1ミクロンの単一結晶質粒子として存在することを示している。冷却分散系は、フェノフィブラートの融点未満での微小流動化により調製することができる、リン脂質とフェノフィブラートとの微小流動化製剤とほぼ同等である。この微小流動化は、例えば、リン脂質安定化フェノフィブラートの微粒子を調製することができる米国特許第5091187号に記載されているような、RTP Pharma Inc.により開発されたIDD-PTM技術に従ったものであり、この特許を本明細書中に参考

として援用する。しかしながら、最初に薬物を融解することなくそのような粒子粉碎を達成するためには、実質的により多くの体積パス、例えば、約 18000 p s i で 200 パスの微小流動化が必要となる可能性がある。

【0193】

本発明の他の観点において、複数種の表面活性物質を用いて、本発明に従った製剤を調製することができる。少なくとも 1 種の表面活性物質は、本発明の初期混加物の調製に必要であり、そして一観点において、続いて本発明に従って調製された加熱懸濁液、加熱ホモジネート、冷却ホモジネート、冷却分散系、および乾燥粒子（例えば、噴霧乾燥および凍結乾燥）の調製に、十分であることができる。その他の観点において、複数種の表面活性物質の添加により、本発明の混加物、加熱懸濁液、加熱ホモジネート、冷却ホモジネート、および冷却分散系をもたらすことができる。そのような添加は、本方法の個々の 1 工程または本方法の複数工程で、行うことができる。例えば、第 2 の表面活性物質を、混加物または加熱懸濁液に加えることができ、追加的量の第 2 の表面活性物質または第 3 の表面活性物質を、本発明に従って調製された冷却ホモジネートもしくは冷却懸濁液に、または乾燥小粒子にさえ、加えることができる。

10

【0194】

ラウリル硫酸ナトリウムなどの界面活性剤存在下で微細化され（例えばジェットミル微粉碎法）、次にスタチンと混合されているフェノフィブラート単独で観察される食物効果、あるいはスタチンとは別に投薬されるそのようなフェノフィブラートの食物効果の実質的な消失を提供する、本発明の好ましい組成物は、リン脂質安定化フェノフィブラート微粒子と、スタチンとを、糖、例えば、スクロース、ラフィノース、ソルビトール、トレハロースなどの存在下で含んでなる。

20

【0195】

一態様において、本発明に従って調製される製剤に加えられる 1 種または複数種の表面活性物質の全濃度は、0.1～50%、好ましくは 0.2～20%、より好ましくは 0.5～10% の範囲にあることができる。

【0196】

他の態様において、リン脂質安定化微粒子を含んでなり本発明に従って調製される製剤に加えられる 1 種または複数種の表面活性物質の全濃度は、0.1～50%、好ましくは 0.2～20%、より好ましくは 0.5～10% の範囲にあることができる。

30

【0197】

本発明の他の観点において、増量剤を、混加物、加熱ホモジネート、冷却ホモジネート、および冷却分散系に加えることができる。増量剤は、固体、混合物および水性担体中の溶液として、ならびに固体と溶液の組合わせで、加えることができる。増量剤は、加熱ホモジネート、冷却ホモジネート、および冷却分散系の形成をもたらす工程の開始時および終了時に加えることができ、処理期間中の複数段階で加えることができる。加えることができる全増量剤の量は、約 0.1%～約 50%、好ましくは 1%～約 30%、より好ましくは約 2%～約 30% の範囲である。増量剤は、これらのレベルで個別の薬剤として、あるいは、増量剤の全量がこれらのレベル内にあるような組合わせで、加えることができる。

【0198】

本発明の組成物および方法に関し、増量剤は、好ましくは医薬的に許容しうる賦形剤である。

40

本発明の方法において異なる工程でさまざまな増量剤を加えると、一定期間にわたり、例えば 24 時間にわたり、冷却分散系の平均粒径の実質的な増大が起こらない。例えば、増量剤ソルビトール（5%）およびスクロース（10%）を、3% Lipoid E80 と 10% フェノフィブラートとの混加物に加え、その製剤を、冷却ホモジネートを形成させるために 10 パス、薬物を含有する小粒子の冷却分散系を形成させるために 10 パスにわたり処理すると、冷却分散系の粒子サイズ（0.97 μ m）は、冷却分散系の形成後に同じ増量剤を加えた類似の製剤組成物（すなわち 0.91 ミクロン）と、サイズにおいて非常に似ていた。

50

【0199】

一態様において、冷却分散系の形成に続き、スタチンを加えることができる。スタチンは、水溶性固体、水性媒体中に予備溶解されている水溶性固体、または水不溶性もしくは水難溶性固体であることができる。水不溶性または水難溶性固体は、好ましくは、水性媒体中に分散しているか、冷却分散系もしくはこれに続く組成物に分散しうるものであり、より好ましくは、リン脂質表面活性物質により安定化されているスタチン微粒子として分散しており、もっとも好ましくは、本発明のフェノフィブラート微粒子の安定化に用いられるリン脂質物質に相溶性を示す。

【0200】

リン脂質により安定化されているフェノフィブラート粒子を含有する乾燥組成物、例えば、リン脂質により安定化されているフェノフィブラート粒子+糖などの増量剤（例えば、スクロース；ラフィノース；トレハロース；および、例えば噴霧乾燥による乾燥中に結晶質の糖の状態を与えることができるような個別の糖；ならびに、スクロースおよびラフィノースなどの糖の混合物、および例えば凍結乾燥による乾燥中にガラス質または非晶質または結晶質の糖の状態を与えることができる同様の混合物）とを含有する水性懸濁液を乾燥することにより調製することができるようなものを、さらに、スタチンと、所望により増量剤およびその他の公知の医薬的に許容しうる賦形剤と、ブレンドすることができる。ここで、その他の公知の医薬的に許容しうる賦形剤は、剤形の調製または本発明に有用なものである。

【0201】

薬物（フェノフィブラートと、所望により、この工程の前またはこの工程で加えられるスタチン）を含有する冷却ホモジネートの均質化は、その方法に適した設備で実施することができる。有用な設備には、市販の高圧均質化設備、例えばAPV Gaulin M15、Avestin Emulsiflex C5またはC50、MFIC Microfluidizer M110EH、およびその他の微小流動化装置およびホモジナイザーが含まれるが、これに限定されない。均質化はまた、高剪断および超高剪断の機械的ミキサーおよびミル、ならびに本発明の安定な小粒子を形成させるのに足る乱流またはエネルギー伝達を粒子に付与することができるプロペラ付きミキサーを用いて、実施することができる。装置を冷却して、冷却ホモジネートおよび冷却分散系を第2の温度範囲で維持する。冷却は、冷却空気浴、冷却流体浴、例えば水もしくは氷/水浴、または、冷却して、薬物の融点未満である第2の温度範囲以下で維持されている適切な熱交換器の使用により、行うことができる。

【0202】

本発明のこの観点において、微粒子フェノフィブラートまたはフェノフィブラート微粒子とスタチンとを含んでなるFenostatineの組合わせを調製するための、この方法の次の工程では、増量剤（例えば、スクロース、ソルビトール、トレハロース、ラフィノース、もしくはその他の糖またはそれらの組合わせ）とフェノフィブラート微粒子とを含んでなり、フェノフィブラート微粒子が適切な場合はスタチンとの組合わせ状態にあってもよい冷却分散系を乾燥して、フェノフィブラート単独またはフェノフィブラートとスタチンとの組合わせを含有する小粒子のマトリックスを提供することができる。フェノフィブラートの微粒子は、本発明で考え得る多くの組成物を含んでなることができる。例えば、フェノフィブラートの微粒子は、フェノフィブラートの実質的に固体状のコア、粒子中のリン脂質+フェノフィブラート、同じ粒子中のフェノフィブラートとスタチンとの混合物、異なる粒子中のフェノフィブラートとスタチンとの混合物、粒子の同じ分布における勾配のある量のフェノフィブラートとスタチンでのフェノフィブラートとスタチンとの混合物、同じ粒子中で相分離されているフェノフィブラートとスタチンの領域、同じ粒子中で相分離されているフェノフィブラートとスタチンのドメイン、または、フェノフィブラートとスタチンとリン脂質のその他の分布を含んでなることができる。乾燥は、多くの一般的な公知の方法、例えば、噴霧乾燥、凍結乾燥および蒸発により、行うことができる。好ましくは、少なくとも1種または複数種の増量剤が、乾燥を受ける製剤中に存在する。

【0203】

乾燥を噴霧乾燥により行う場合、表面活性物質（好ましくはリン脂質）により安定化されているフェノフィブラート微粒子と、所望により、適切な形（例えば、溶液状、微粒子の分散系としてなど）にあるスタチンとの冷却分散系を、噴霧乾燥機中に、液体として、好ましくは第2の温度範囲にある温度で、好ましくは水性媒体中の1種または複数種の増量剤、例えば水性媒体中の糖の溶液を含んでなる分散系として、供給する。

【0204】

本発明の一態様において、水混和性有機溶媒などの有機溶媒を、とりわけスタチンと一緒にまたは乾燥段階で、用いることができる。例えば、水不溶性または水難溶性スタチンを、水相溶性有機溶媒、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、または、本明細書で先に述べたものの1種以上を含むその他の適切な溶媒中に、所望により1種以上の表面活性物質、例えばリン脂質またはリン脂質とポリオキシエチレン含有界面活性剤の混合物と一緒に、溶解することができ、その溶液を水またはその他の水性媒体に加えて、表面活性物質（1種以上）により安定化されているスタチンの分散系を提供することができる。その後、有機溶媒を、乾燥プロセスで水と一緒に除去するか、乾燥前に水から蒸留することができる。エタノールおよびアセトンおよびその他のもののような有機溶媒は、水と共沸混合物（例えば、二成分共沸物、第三(tertiary)共沸物など）を形成することができる。一観点において、水性媒体中の水と共沸混合物を形成するのに足る量の1種以上の共沸物形成性有機溶媒を、用いることができる。有機溶媒（1種以上）および水は、乾燥工程で、噴霧乾燥または蒸発などにより除去することができる。共沸物の形成は、水性混合物から水を蒸発させるのに必要とされる温度を低下させるという利点を有することができる。さらに、本発明のこの観点に、共沸物を形成する分量未満の有機溶媒を用いた場合、共沸組成物は、水を除去するのに必要とされる温度より低い温度で除去され、したがって有機溶媒は、より完全に蒸発法により除去されるであろう。

【0205】

乾燥を蒸発により行う場合、冷却分散系の水性担体は液体として維持されることができ、水（および、所望により加えられた有機溶媒および／または共沸物）は、減圧下で、乾燥するまで乾燥させる冷却分散系中の水性担体の少なくとも一部および好ましくはすべてを液体状態で保持するのに足る熱を適用して、除去する。

【0206】

今のところ好ましい本発明の態様では、有機溶媒は、乾燥工程に用いられないか、または存在しない。

乾燥を凍結乾燥により行う場合、冷却分散系の水性担体を凍結させ、組成物を、減圧下で、その凍結懸濁液に熱を適用して凍結乾燥して、フェノフィブラートを含有する小粒子のマトリックスを含んでなる凍結乾燥物、またはフェノフィブラートとスタチンを含有する小粒子のマトリックスの組合わせを含んでなる凍結乾燥物を、提供する。凍結および凍結乾燥は、好ましくは、従来の凍結乾燥機、例えば、従来技術を用いたVirtis Corporation Unitop凍結乾燥機で行う。凍結は、凍結乾燥機の凍結装置を用いて、またはその他の手段、例えば液体窒素などの液化ガスを用いる凍結によるか、もしくは冷却剤としてドライアイスを用いる凍結方法により、行うことができる。凍結乾燥は、バルク状の凍結分散系、例えば、トレーに加えた後凍結させた分散系か、またはバイアル、例えば2 mLもしくは10 mLバイアルに加えた後凍結させてある分散系で、行うことができる。増量剤を製剤に加えると、凍結乾燥物の再構成を促進することができる。

【0207】

フェノフィブラートとスタチンの組合わせを含有する冷却分散系を水性担体中に含んでなる本発明の組成物において、その方法の最終工程で、冷却分散系を、分散系中の水性担体を凍結させ、凍結分散系を減圧下で凍結乾燥することにより、そして熱を適用して、フェノフィブラートを含有する小粒子とスタチンのマトリックスを含んでなる凍結乾燥物を提供することにより、乾燥することができる。所望により、冷却懸濁液を噴霧乾燥して、フ

フェノフィブラートとスタチンを含有する粒子の乾燥粉末を提供することができる。あるいは、冷却分散系の水性担体中の水を、例えば減圧下で、蒸発させて、フェノフィブラートとスタチンを含有する乾燥小粒子を提供することができる。

【0208】

水難溶性薬物を含有する小粒子は、水難溶性薬物を含有し平均径において0.1ミクロン～20マイクロメートルの範囲にある、好ましくは水難溶性薬物を含有し0.1～5マイクロメートルの範囲にある、もっとも好ましくは水難溶性薬物を含有し0.1～2ミクロンの範囲にある粒子をさす。

【0209】

フェノフィブラートを含有する小粒子は、フェノフィブラートを含有し平均径において0.1ミクロン～20マイクロメートルの範囲にある、好ましくはフェノフィブラートを含有し0.1～5マイクロメートルの範囲にある、もっとも好ましくはフェノフィブラートを含有し0.1～2ミクロンの範囲にある粒子をさす。

10

【0210】

スクロースおよびソルビトールなどの増量剤を、例えば、処理前の混加物または乾燥直前の冷却分散系に加えると、水または水性媒体との再構成時に、粒子サイズにおいて前駆冷却分散系と同様である、粒子の懸濁液が得られる。乾燥は、好ましくは凍結乾燥または噴霧乾燥により行うことができる。

【0211】

トレハロースのような増量剤を、処理前の混加物か、加熱ホモジネートか、冷却ホモジネートか、または乾燥直前の冷却分散系に加えると、粒子サイズの懸濁液が得られ、これは、乾燥とこれに続く再構成時に、粒子サイズにおいて、前駆冷却分散系と同様である分散系または粒子を提供する。

20

【0212】

冷却分散系の試料を、例えば増量剤を用いた凍結乾燥により、乾燥して、凍結乾燥後すぐに、穏やかに逆転(inversion)させつつ修飾模擬胃液(simulated gastric fluid)(SGF)中で再構成させることができる。再構成による分散系の粒子サイズは、前駆冷却分散系のサイズと同様、すなわち同一またはこれよりわずかに大きいサイズであることができる。顕微鏡的な一観点において、再構成させた懸濁液は、主に単一の結晶質粒子および場合によっては凝結体として存在することができる。例えば、前駆冷却分散系として、表面活性物質としての3% Lipoid E80と、10%フェノフィブラート、10%スクロースおよび5%ソルビトールとの混加物から調製した冷却分散系は、0.96μmの平均粒子サイズを有する。対応する凍結乾燥物の再構成時に、再構成された懸濁液の平均粒子サイズは1.57μmである。増量剤が冷却分散系に加えられている、组成的に等価の製剤の場合、凍結乾燥前後の平均粒径は、それぞれ0.91および1.38μmである。スタチンを、これら乾燥フェノフィブラート組成物に、固体スタチンとして、またはスタチンの乾燥微粒子もしくはスタチンの乾燥微細粒子の形で、乾燥フェノフィブラート組成物および所望により追加的な賦形剤と一緒にフレンドすることにより、加えることができる。

30

【0213】

その他の増量剤、例えば、2%のグリセロール、5%のスクロースも、容易に再構成されて単一結晶質粒子の懸濁液を提供する乾燥粒子をもたらす。

40

薬物を含有し安定化されている小粒子の冷却分散系の粒子の安定期間は、冷却ホモジネートの一時的に安定な粒子の安定期間から、最長数カ月間に至る。1年を超える安定性も予想される。

【0214】

本発明により調製される製剤は、バインダーおよび当分野で公知のその他のブレンドされた賦形剤を添加またはブレンドすることにより、粉末に乾燥してもよい。得られるブレンドされた乾燥粉末は、例えば、一定用量の本発明の組成物を投与するのに適した飲料中に、再懸濁させることができる。

50

【0215】

本発明により調製される製剤は、粉末に乾燥し、所望により賦形剤または増量剤とブレンドしてもよく、その後、カプセル中に詰めるか、または、バインダーおよび錠剤作成分野で公知のその他の賦形剤、例えば、流動性助剤としてのシリカ、およびステアリン酸マグネシウムなどを加えて、顆粒または錠剤に変換することができる。

【0216】

本発明の一観点において、剤形は、錠剤、好ましくはコーティング錠剤、例えば、フィルムコーティング錠剤；防湿性または湿分抑制性の層、例えば、湿り空气中で容易に膨潤しない疎水性的に置換されているポリマーで、コーティングされている錠剤；医薬的に許容しうるポリマー、例えば、セルロースまたは化学的に修飾されているセルロース誘導体で、コーティングされている錠剤；ゼラチンを含有するコーティングを有する錠剤；腸溶コーティングでコーティングされている錠剤；非晶質であることができ医薬的に許容しうる糖を含有するコーティングを有する錠剤；液体から適用することができるコーティングを有する錠剤；錠剤の表面上に噴霧することができるコーティングを有する錠剤；コーティング中にカプセル化されている錠剤；乾燥コーティング法により適用することができるコーティングを有する錠剤；加熱されているか、熱的に軟化しているか、溶融していて、冷却されると硬化または固体状コーティングを形成する物質として適用することができるコーティングを有する錠剤；錠剤と、コーティングを形成する構成成分との間の静電引力を用いて適用することができるコーティングを有する錠剤；その他の医薬的に許容しうるコーティング材料およびコーティング方法を用いた錠剤；であることができる。

10

20

【0217】

その他の今のところ好ましい本発明の剤形は、カプセル剤形である。カプセル剤形での経口投与に今のところ好ましい製剤組成物は、リン脂質安定化フェノフィブラートの微粒子とスタチンとの組合わせを増量剤と一緒に含んでなる。例えば、好ましい組成物は、10 mMリン酸緩衝液中で3% w/wのリン脂質Lipoid E80と共に微小流動化することにより調製されている、リン脂質安定化微粒子の形にある10% w/wのフェノフィブラート；1%で存在するスタチン；10% w/wで存在する増量剤スクロース；および5% w/wで存在する追加的増量剤ソルビトール；を含んでなる。これらの成分の微小流動化により調製された微粒子の懸濁液を、凍結乾燥により乾燥して水を除去して固体を形成させ、これをコロイド状二酸化ケイ素（最高1% w/w）およびステアリン酸マグネシウム（最高5% w/w）とブレンドする。その後、このブレンドを、患者への経口送達のためのカプセルに詰める。

30

【0218】

あるいは、上記ブレンドを、所望により上記のようにコーティングして、患者への経口送達に適した錠剤を形成することができる錠剤に、圧縮することができる。

1カプセルまたは1錠あたりのフェノフィブラートの量は、約20mg～約300mg、好ましくは約40mg～約300mgであることができ、もっとも好ましくは1カプセルまたは1錠あたり40mg、50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、67mg、100mg、102mg、103mg、104mg、134mg、150mg、153mg、156mg、159mg、160mg、200mg、213mg、250mg、および300mgのフェノフィブラートである。今のところもっとも好ましい投与量レベルは、50mg、67mg、100mg、134mg、150mg、160mg、200mgおよび213mgのフェノフィブラートを、リン脂質で安定化されている微粒子として含有する。

40

【0219】

本発明の組成物において、スタチンは、水溶性または水不溶性もしくは水難溶性であることができる。本発明の一観点において、本発明の剤形は、水不溶性または水難溶性スタチンを、固体スタチンコアのリン脂質安定化微粒子のような微粒子の形で、あるいは、フェノフィブラートを含んでなる微粒子コア中にスタチンが存在する場合に生じうるような微粒子の構成成分として、含有することができる。好ましいスタチンは、ロバスタチン、プ

50

ラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、およびセリバスタチンである。

【0220】

本発明の剤形中のスタチンの量は、組合わせ製剤にどのスタチンを用いるかに依存する。例えば、フェノフィブラートとシンバスタチンを含んでなる組合わせでは、1カプセルまたは1錠あたりのシンバスタチンの量は、約1mg～約20mg、場合によっては最高100mgであることができるが、好ましくは5mg～約10mgである。

【0221】

フェノフィブラートとロバスタチンを含んでなる組合わせでは、本発明の剤形中のロバスタチンの量は2mg～50mgの範囲にあるが、好ましくは10～40mgである。

10

フェノフィブラートとプラバスタチンを含んでなる組合わせでは、本発明の剤形中のプラバスタチンの量は2mg～50mgの範囲にあるが、好ましくは10～40mgである。

【0222】

フェノフィブラートとアトルバスタチンを含んでなる組合わせでは、本発明の剤形中のアトルバスタチンの量は2mg～100mgの範囲にあるが、好ましくは5～80mg、より好ましくは5～20mgである。

【0223】

フェノフィブラートとロスバスタチンを含んでなる組合わせでは、本発明の剤形中のロスバスタチンの量は2mg～約80mgの範囲にあるが、好ましくは5～20mgである。

【0224】

フェノフィブラートとフルバスタチンを含んでなる組合わせでは、本発明の剤形中のフルバスタチンの量は2mg～50mgの範囲にあるが、好ましくは20～40mgである。

20

【0225】

フェノフィブラートとイタバスタチンを含んでなる組合わせでは、本発明の剤形中のイタバスタチンの量は0.1～約20mgの範囲にあるが、好ましくは2～10mgである。

【0226】

フェノフィブラートとセリバスタチンを含んでなる組合わせでは、本発明の剤形中のセリバスタチンの量は0.02mg～1.2mgの範囲にあるが、好ましくは0.2～0.8mgである。

【0227】

経口投与のためのカプセルおよび錠剤は、処置を必要としているヒト患者に、実質的に食物効果から独立してフェノフィブラートを提供する。したがって、絶食状態にある患者は、摂食状態にある患者が同一カプセルまたは錠剤剤形を摂取することにより受け取る薬物の用量の、少なくとも80%を受け取る。より好ましくは、絶食状態にある患者は、摂食状態にある患者が同一カプセルまたは錠剤剤形を摂取することにより受け取る薬物の用量の少なくとも85%を受け取る。さらにより好ましくは、絶食状態にある患者は、摂食状態にある患者が同一カプセルまたは錠剤剤形を摂取することにより受け取る薬物の用量の少なくとも87%を受け取る。さらにより好ましくは、絶食状態にある患者は、摂食状態にある患者が同一カプセルまたは錠剤剤形を摂取することにより受け取る薬物の用量の少なくとも90%を受け取る。さらにより好ましくは、絶食状態にある患者は、摂食状態にある患者が同一カプセルまたは錠剤剤形を摂取することにより受け取る薬物の用量の少なくとも95%を受け取る。

30

40

【0228】

本発明に従って提供される薬物の粒子は、代替法により調製される同様のサイズの粒子と同等またはそれより優れたバイオアベイラビリティを有する。これを、図2でグラフにより例示する。図2では、絶食、低脂肪摂食および高脂肪摂食状態での、リン脂質安定剤の存在下で微小流動化により調製したフェノフィブラート微粒子の経口的バイオアベイラビリティと、微細化フェノフィブラートの経口的バイオアベイラビリティとが比較されている。図2Aにおいて、絶食状態では、微小流動化されたリン脂質安定化微粒子（バー2）中のフェノフィブラートは、微細化製剤（バー1）中のフェノフィブラートのほぼ2倍の

50

バイオアベイラビリティを示している。図 2 B において、低脂肪摂食状態では、微小流動化されたリン脂質安定化微粒子（バー 4）中のフェノフィブラートは、微細化製剤（バー 3）中のフェノフィブラートより優れたバイオアベイラビリティを示している。図 2 C において、微小流動化されたリン脂質安定化微粒子（バー 6）中と、微細化製剤（バー 5）中のフェノフィブラートで、バイオアベイラビリティにおける著しい差異はない。フェノフィブラートの微細化製剤を示すバー 1、3、および 5 を比較すると、フェノフィブラートのバイオアベイラビリティは、2 倍より大きく上昇している。しかしながら、微小流動化されたリン脂質安定化微粒子製剤中のフェノフィブラートを示すバー 2、4、および 6 を比較すると、フェノフィブラートのバイオアベイラビリティはほぼ一定である。微小流動化されたリン脂質安定化微粒子製剤中のフェノフィブラートのバイオアベイラビリティは、絶食状態と高脂肪摂食状態（バー 2 および 6）を比較した場合、25%未満の上昇を示し、好ましくは 20%未満、より好ましくは 15%未満（バー 2 および 6）を示すことがわかる。バー 2 および 6 を得るために用いた臨床データは、絶食状態と高脂肪摂食状態で、フェノフィブラートのバイオアベイラビリティにおいて 14%の上昇を示している。すなわち、バー 6（高脂肪摂食）により表されるバイオアベイラビリティが、バー 2（絶食）により表されるバイオアベイラビリティの 1.14 倍であることを示している。フェノフィブラート活性種であるフェノフィブリン酸の血中レベルを測定してデータを得、そのデータから図 2 を作り出した。

【0229】

本発明は、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の剤形であって、その剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としている患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、脂肪含有食を摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の少なくとも 80%である、前記剤形を提供する。

【0230】

本発明はまた、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の剤形であって、その剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも 1000 カロリーで 50%が脂肪からなるものを摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の 80%を超える、前記剤形を提供する。

【0231】

本発明はまた、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の経口剤形であって、その剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者の血液中へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも 1000 カロリーで 50%が脂肪からなるものを摂食時の前記患者の血液中への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の 85%～115%である、前記経口剤形を提供する。

【0232】

本発明はまた、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の経口剤形であって、その剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも 1000 カロリーで 50%が脂肪からなるものを摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の AUC 分量の少なくとも 85%である、前記経口剤形を提供する。

【0233】

本発明の剤形中に与えられているスタチンの量は、先にあげたような現在入手可能なスタチン単独の剤形中のスタチンの量と同様であることができ、または、現在入手可能なスタチン単独の剤形中のスタチンの量より少ない量であることができる。スタチンの存在は、本発明のフェノフィブラートの効果を補強または補足し、フェノフィブラートの存在は、スタチンの効果を補強または補足する。したがって、スタチンとフェノフィブラートを含む本発明の治療的に有効な剤形は、フェノフィブラートを含まない剤形の場合のスタチンの量、またはスタチンを含まない剤形の場合のフェノフィブラートの量、またはその両方に比べ、比較的少量のスタチン、比較的少量のフェノフィブラート、または比較的少量の両薬物を有することができる。

10

【0234】

本発明の剤形は、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラートを含む乾燥小粒子を、スタチン、および所望により1種以上の医薬的に許容しうる賦形剤、例えば1種以上の糖（例えば、スクロース、ラフィノース、ソルビトール、およびトレハロース）と一緒にブレンドすることを含んでなる方法により、調製することができる。

【0235】

本発明の剤形は、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラートを含む乾燥小粒子を、スタチン、および糖を含んでなる増量剤、および所望により1種以上の医薬的に許容しうる賦形剤、例えば1種以上の追加的な糖（例えば、スクロース、ラフィノース、ソルビトール、およびトレハロース）と一緒にブレンドすることを含んでなる方法により、調製することができる。

20

【0236】

本発明の剤形は、スタチンとフェノフィブラートの組合わせによる処置を必要としている患者に投与することができ、1日数回、例えば、1日3回または4回、しかしより好ましくは1日2回、もっとも好ましくは1日1回投与することができる。好ましくは、薬物の投与が頻回であるほど、所定の剤形に含有される薬物の分量は少ない。

【0237】

本発明はさらに、脂質異常症の処置方法を含んでなる。本発明はさらに、脂質異常症の処置方法であって、その脂質異常症が、高コレステロール血症、高脂質血症、高トリグリセリド血症またはそれらの組合わせを含んでなる方法を含んでなる。

30

【0238】

本発明はさらに、患者における脂質異常症およびリポタンパク異常症の処置方法であって、前記患者に、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の剤形を投与することを含んでなり、その剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としている患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者への治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種が、脂肪含有食を摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の少なくとも80%である、前記処置方法を含んでなる。

【0239】

本発明はさらに、患者における脂質異常症およびリポタンパク異常症の処置方法であって、前記患者に、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の剤形を投与することを含んでなり、その剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも1000カロリーで50%が脂肪からなるものを摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の80%を超える、前記処置方法を含んでなる。

40

【0240】

本発明はさらに、患者における脂質異常症およびリポタンパク異常症の処置方法であって

50

、前記患者に、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の経口剤形を投与することを含んでなり、その剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者の血液中へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも1000カロリーで50%が脂肪からなるものを摂食時の前記患者の血液中への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の85%~115%である、前記処置方法を提供する。

【0241】

本発明はさらに、患者における脂質異常症およびリポタンパク異常症の処置方法であって、前記患者に、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせを含んでなる医薬組成物の経口剤形を投与することを含んでなり、その剤形が、スタチンとフェノフィブラートによる処置を必要としているヒト患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、少なくとも1000カロリーで50%が脂肪からなるものを摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種のAUC分量の少なくとも85%である、前記処置方法を含んでなる。

【0242】

リン脂質で安定化されているフェノフィブラート微粒子の好ましい調製方法は微小流動化法を含んでなるが、フェノフィブラート微粒子の他の調製方法は、本発明における有用性を見いだすことができる。例えば、リン脂質で安定化されているフェノフィブラート微粒子を、音波処理法を用いて；微粉碎法、例えば、メディアミル粉碎、ジェットミル粉碎、ボールミル粉碎、アトリションミル粉碎などを用いて；沈殿法、例えば、リン脂質存在下で、水と混和しうる溶媒から薬物を沈殿させて、微粒子の懸濁液を形成させる方法を用いて；乳化法を用いて；溶媒蒸発法、例えば溶媒噴霧法を用いて；液化ガスを利用する粒子調製法を用いて；そして、超臨界流体を利用する粒子調製法を用いて、調製することが可能である。これら公知の方法に従って調製され、リン脂質で安定化されているフェノフィブラート微粒子を、増量剤の存在下でスタチンと一緒に製剤し、本明細書中に記載したような患者に用いるための剤形に調製することができる。

【0243】

本発明を、本発明の実例とみなされる以下の実施例に関連して追加的に例示する。しかしながら、本発明は、実施例の具体的内容に限定されないことを、理解すべきである。

【0244】

実施例1

表面活性物質としての60部のLipoid E80と、200部の水難溶性薬物フェノフィブラートとの混合物を、1440部の10mMのpH 8.0+/-0.2水性リン酸緩衝液中に、ProScientific 400高剪断ミキサーを2000~3600rpmで用いて、室温で30分間均質に分散させた後、2500~4000rpmでの継続的な高剪断混合中に、薬物の融点より15℃高い95℃に加熱する。その後、加熱懸濁液を、85℃~99℃で維持しつつ、3400~3600psigで操作されるMicrofluidizer M110Yを用いて10バッチ体積サイクルまたはパスにわたり再循環的に均質化して、薬物を含有する加熱ホモジネートを形成させる。10パス後、加熱ホモジネートを、5℃~10℃の冷却水により冷却されている熱交換器に通して冷却して、一時的に安定な冷却ホモジネートを提供する。その冷却ホモジネートに、10~30部のシンバスタチンを加え、冷却ホモジネート+スタチンをさらに、4℃~13℃で維持しつつ、18000psig（ピーク）で操作されるMicrofluidics M110EHホモジナイザーを用いて10~20バッチ体積サイクルまたはパスにわたり均質化する。スタチンと、直径において1.0ミクロン未満のサイズのフェノフィブラートを含有する小粒子とを含んでなる得られた冷却分散系を、その後、約-40℃まで凍結さ

せて減圧下で凍結乾燥することにより乾燥すると、フェノフィブラートを含む乾燥小粒子とシンバスタチンのマトリックスが生成する。

【0245】

実施例2

表面活性物質としての60部のLipoid E80と、200部の水難溶性薬物フェノフィブラートとの混合物を、1440部の10mM pHの8.0+/-0.2水性リン酸緩衝液中に、ProScientific 400高剪断ミキサーを2000~3600rpmで用いて、室温で30分間均質に分散させた後、2500~4000rpmでの継続的な高剪断混合中に、薬物の融点より15℃高い95℃に加熱する。その後、加熱懸濁液を、85℃~99℃で維持しつつ、3400~3600psigで操作されるMicrofluidizer M110Yを用いて10バッチ体積サイクルまたはパスにわたり再循環的に均質化して、薬物を含む加熱ホモジネートを形成させる。10パス後、加熱ホモジネートを、5℃~10℃の冷却水により冷却されている熱交換器に通して冷却し、一時的に安定な冷却ホモジネートをさらに、4℃~13℃で維持しつつ、18000psig（ピーク）で操作されるMicrofluidics M110EHホモジナイザーを用いて10~20バッチ体積サイクルまたはパスにわたり均質化する。あるいは、適切な量の増量剤を、M110EHでの微小流動化の前に冷却ホモジネートに加える。直径において1.0ミクロン未満のサイズのフェノフィブラートを含む小粒子を含んでなる得られた冷却分散系を、その後、約-40℃まで凍結させて減圧下で凍結乾燥することにより乾燥すると、フェノフィブラートを含む乾燥小粒子のマトリックスが生成する。

【0246】

実施例3

表面活性物質としての60部のLipoid E80と、200部の水難溶性薬物フェノフィブラートとの混合物を、1440部の10mMのpH 8.0+/-0.2水性リン酸緩衝液中に、ProScientific 400高剪断ミキサーを2000~3600rpmで用いて、室温で30分間均質に分散させた後、2500~4000rpmでの継続的な高剪断混合中に、薬物の融点より15℃高い95℃に加熱する。その後、加熱懸濁液を、85℃~99℃で維持しつつ、3400~3600psigで操作されるMicrofluidizer M110Yを用いて10バッチ体積サイクルまたはパスにわたり再循環的に均質化して、薬物を含む加熱ホモジネートを形成させる。10パス後、加熱ホモジネートを、5℃~10℃の冷却水により冷却されている熱交換器に通して冷却し、一時的に安定な冷却ホモジネートをさらに、4℃~13℃で維持しつつ、18000psig（ピーク）で操作されるMicrofluidics M110EHホモジナイザーを用いて10~20バッチ体積サイクルまたはパスにわたり均質化する。10mMのpH 8.0の水性リン酸緩衝液10部中に溶解した1~2部のセリバスタチンを、得られた冷却分散系に加える。懸濁液をさらに、5℃~15℃で15分間、ProScientific 400高剪断ミキサーを2000~3000rpmで用いて混合する。直径において1.0ミクロン未満のサイズのフェノフィブラートの小粒子と、溶解したセリバスタチンとを含んでなる、得られた懸濁液を、その後、約-40℃まで凍結させて減圧下で凍結乾燥することにより乾燥すると、フェノフィブラートを含む乾燥小粒子とセリバスタチンのマトリックスが生成する。

【0247】

実施例4

表面活性物質としての60部のLipoid E80と、200部の水難溶性薬物フェノフィブラートとの混合物を、1440部の10mMのpH 8.0+/-0.2水性リン酸緩衝液中に、ProScientific 400高剪断ミキサーを2000~3600rpmで用いて、室温で30分間均質に分散させた後、2500~4000rpmでの継続的な高剪断混合中に、薬物の融点より15℃高い95℃に加熱する。その後、加熱懸濁液を、85℃で維持しつつ、3400~3600psigで操作されるMicrofl

u i d i z e r M110Yホモジナイザーを用いて10バッチ体積サイクルまたはパスにわたり再循環的に均質化して、薬物を含有する加熱ホモジネートを形成させる。10パス後、加熱ホモジネートを、氷水で冷やされている熱交換器に通して冷却し、一時的に安定な冷却ホモジネートに10～30部のシンバスタチンを加え、続いて4℃～15℃で維持しつつ、18000 p s i g（ピーク）で操作されるM i c r o f l u i d i c s M110EHホモジナイザーを用いて10～20バッチ体積サイクルまたはパスにわたりさらに均質化する。直径において1.0ミクロン未満のサイズの薬物を含有する小粒子を含んでなる得られた冷却分散系を、追加的水性担体中の増量剤としての200部のスクロース+100部のソルビトールの溶液で処理した後、液体窒素中で凍結させて減圧下で凍結乾燥することにより乾燥すると、フェノフィブラートを含む乾燥小粒子とシンバスタチンのマトリックスが生成する。

10

【0248】

実施例5

表面活性物質としての60部のL i p o i d E80と、200部の水難溶性薬物フェノフィブラートとの混合物を、1440部の10mMのpH 8.0+/-0.2水性リン酸緩衝液中に、P r o S c i e n t i f i c 400高剪断ミキサーを2000～3600 r p mで用いて、室温で30分間均質に分散させた後、2500～4000 r p mでの継続的な高剪断混合中に、薬物の融点より15℃高い95℃に加熱する。その後、加熱懸濁液を、85℃で維持しつつ、3400～3600 p s i gで操作されるM i c r o f l u i d i z e r M110Yホモジナイザーを用いて10バッチ体積サイクルまたはパスにわたり再循環的に均質化して、薬物を含有する加熱ホモジネートを形成させる。10パス後、加熱ホモジネートを、氷水で冷やされている熱交換器に通して冷却し、4℃で30分間保持し、一時的に安定な冷却ホモジネートをさらに、4℃～15℃で維持しつつ、18000 p s i g（ピーク）で操作されるM i c r o f l u i d i c s M110EHホモジナイザーを用いて10～20バッチ体積サイクルまたはパスにわたり均質化する。10mMのpH 8.0の水性リン酸緩衝液10部中に溶解した1～2部のセリバスタチンを、得られた冷却分散系に加える。懸濁液をさらに、5℃～15℃で15分間、P r o S c i e n t i f i c 44高剪断ミキサーを2000～3000 r p mで用いて混合する。直径において1.0ミクロン未満のサイズのフェノフィブラートの小粒子と、溶解したセリバスタチンとを含んでなる、得られた懸濁液を、追加的水性担体中の増量剤としての200部のスクロース+100部のソルビトールの溶液で処理した後、液体窒素中で凍結させて減圧下で凍結乾燥することにより乾燥すると、フェノフィブラートを含む乾燥小粒子とセリバスタチンのマトリックスが生成する。

20

30

【図面の簡単な説明】

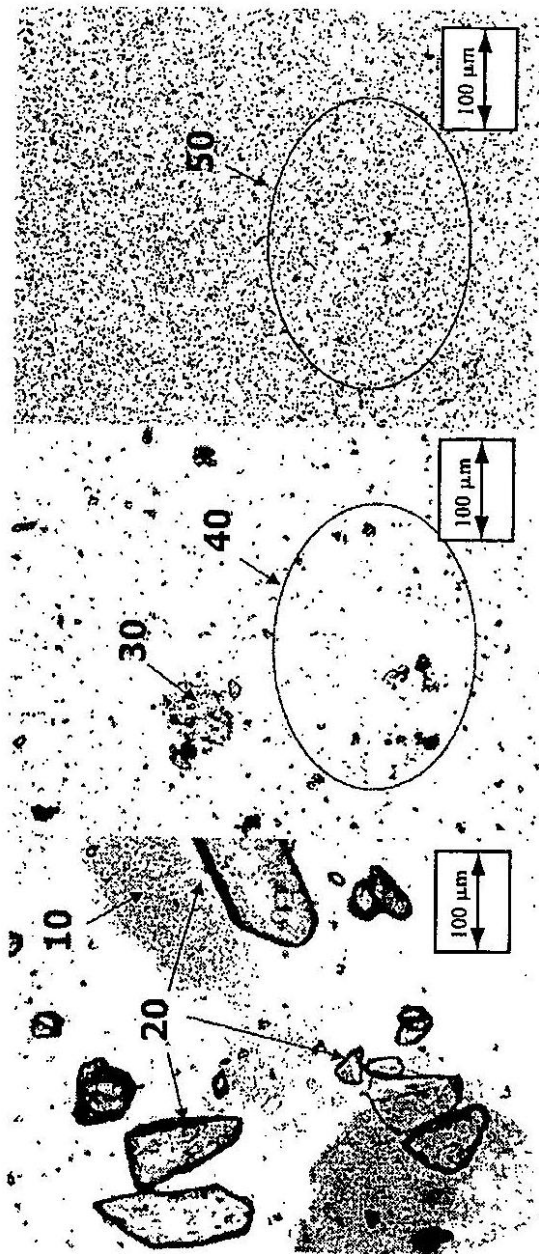
【0249】

【図1】微小流動化フェノフィブラートと、微細化フェノフィブラートおよびデンプン存在下で調製したフェノフィブラート組成物との、光学顕微鏡による比較を示す図である。

【図2】絶食、低脂肪摂食および高脂肪摂食状態での、リン脂質安定剤存在下で微小流動化により調製したフェノフィブラート微粒子の経口的バイオアベイラビリティと、微細化フェノフィブラートの経口的バイオアベイラビリティとの比較を示す図である。

40

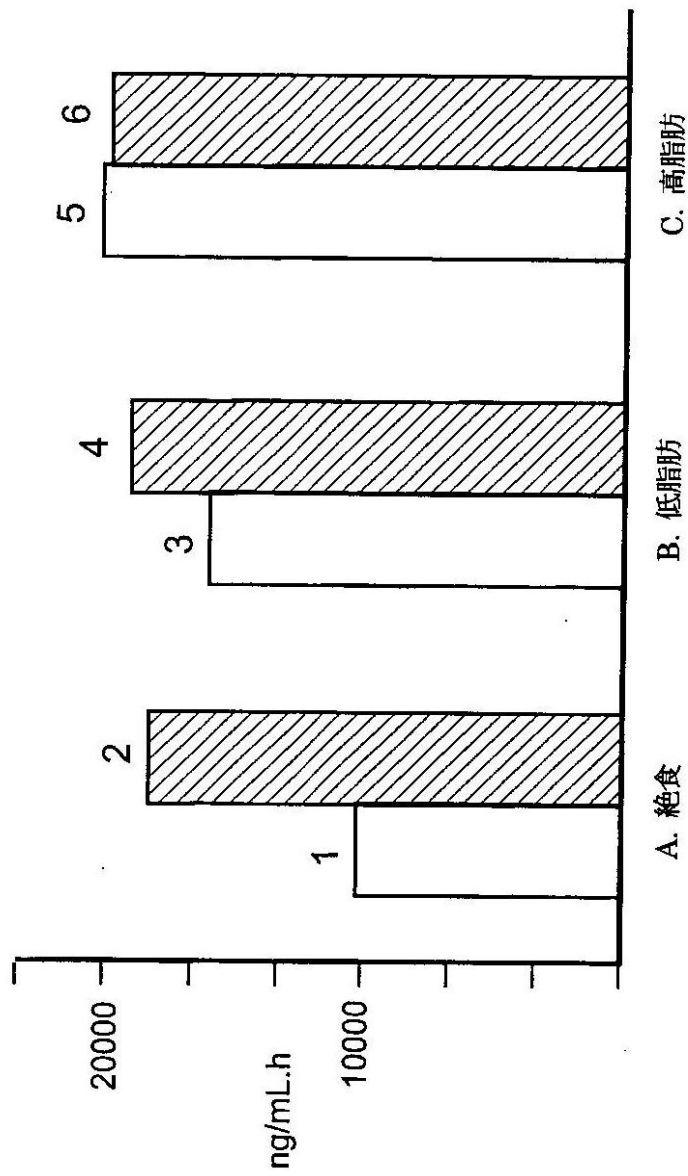
【図 1】



(A) フェノホルムアラート (B) 微細化フェノホルムアラート (C) 微小流動化フェノホルムアラート

微小流動化フェノホルムアラートと、微細化フェノホルムアラートおよびフェノホルムアラート組成物との、
光学顕微鏡による比較

【図 2】



絶食、低脂肪摂食および高脂肪摂食状態での、リン脂質で安定したフェノフィブレート微粒子と微細化フェノフィブレートとの経口的バイオアベイラビリティの比較

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 September 2002 (06.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/067901 A1

- (51) International Patent Classification: A61K 9/14, 31/366, A61P 3/06 // (A61K 31/366, 31:216) (74) Agent: CRAWFORD, Arthur, R.; Nixon & Vanderhye P.C., Suite 800, 1100 North Glebe Road, Arlington, VA 22201-4714 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/12747 (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) International Filing Date: 20 April 2001 (20.04.2001) (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SE, SI, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/270,157 22 February 2001 (22.02.2001) US
- (71) Applicant: RTP PHARMA INC. [CA/US]; 4364 South Alston Avenue, Durham, NC 27713-2380 (US).
- (72) Inventors: GUIVARCH, Pol-Henri; 10420 Jeanne-Mance, Montreal, Quebec H3L 3C1 (CA); PARIKH, Indu; 2558 Booker Creek Road, Chapel Hill, NC 27514 (US); SNOW, Robert, A.; 118 Cratin Lane, West Chester, PA 19380 (US).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/067901 A1

(54) Title: FIBRATE-STATIN COMBINATIONS WITH REDUCED FED-FASTED EFFECTS

(57) Abstract: This invention discloses an orally administered pharmaceutical composition for the treatment of elevated levels of cholesterol and related conditions comprising a statin and fenofibrate in the form of microparticles of solid fenofibrate that are stabilized by phospholipid as a surface active substance, wherein a therapeutically effective amount of the composition provides the statin and a quantity of fenofibrate to a fasted human patient that is greater than 80 % of the quantity of fenofibrate provided by the same amount of the composition when administered to the same patient who has been fed a high fat meal.

WO 02/067901

PCT/US01/12747

1

FIBRATE-STATIN COMBINATIONS WITH REDUCED FED-FASTED EFFECTS

5 This invention relates to therapeutically effective compositions and methods for treatment of patients with dyslipidemia, hyperlipidemia, hypercholesterolemia and related conditions comprising a combination in one dosage form of a hydroxymethylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor or statin and a fibrate formulated together to provide simultaneously a therapeutically effective amount of the hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor and a therapeutically effective amount of the fibrate taken into the blood of a patient in need of treatment where the amount of the fibrate taken into the blood is not substantially affected by the presence or absence of food or levels of fat in food taken by the patient proximal to the administration of the dosage form. The compositions of this invention are also useful for the prevention of type III hyperlipoproteinemia in patients prone to that condition.

15 In particular, this invention relates to an oral dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin, a carbohydrate bulking agent, and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is at least 80% and especially at least 85% of the quantity of fenofibrate active species, particularly the AUC 20 quantity of fenofibrate active species, provided by said amount to said patient when fed a meal containing fat, especially when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat.

BACKGROUND

25 In humans, cholesterol and triglycerides (TG) are part of lipoprotein complexes in the bloodstream, and can be separated via ultracentrifugation into high-density lipoprotein (HDL), intermediate-density lipoprotein (IDL), low-density lipoprotein (LDL) and very-low-density lipoprotein (VLDL) fractions. Cholesterol and triglycerides are synthesized in the liver, incorporated into VLDL, and released into the plasma. High levels of total cholesterol (total-C), LDL-C, and apolipoprotein B 30 (apo-B, a membrane complex for LDL-C) promote human atherosclerosis, and decreased levels of HDL-C and its transport complex, apolipoprotein A, are associated with the development of atherosclerosis. Cardiovascular morbidity and mortality in humans can vary directly with the level of total-C and LDL-C and inversely with the level of HDL-C.

Orally administered statins are hydroxymethylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase 35 inhibitors that are used in patients to lower low density lipoprotein (LDL) cholesterol. Complimentary to this are orally administered fibrates which are used in patients to decrease lipoproteins rich in

WO 02/067901

PCT/US01/12747

2

triglycerides, to increase high density lipoprotein (HDL), and to decrease atherogenic-dense LDL. Patients who take statins or fibrates are frequently on diets with low and variable fat content.

Uptake of a fibrate such as fenofibrate by a patient is sensitive to a positive food effect, hereinafter referred to simply as a food effect. A positive food effect (or food effect) exists when the amount of an active drug taken into the blood from a given oral dosage form by a fasting patient is less than the amount of the active drug taken into the blood from the same dosage form by the same patient who has eaten a fat-containing meal proximal to the time of administration of the dosage form. A negative food effect exists when the amount of an active drug taken into the blood from a given oral dosage form by a fasting patient is more than the amount of the active drug taken into the blood from the same dosage form by the same patient who has eaten a fat-containing meal proximal to the time of administration of the dosage form. The compositions of this invention generally exhibit a positive food effect.

Patients with severe primary hypercholesterolemia often present with blood levels of low density lipoprotein (LDL) cholesterol greater than 190 mg/dl (4.9 mmol/L) and triglyceride levels up to 350 mg/dl (3.9 mmol/L). The use of diet and single-drug therapy does not always decrease LDL cholesterol and triglycerides adequately enough to reach targeted values in patients with primary severe hypercholesterolemia with or without a concomitant increase in triglycerides. In these patients a combination of complementary fibrate therapy and statin therapy can be desirable.

HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) is the microsomal enzyme that catalyzes the rate limiting reaction in cholesterol biosynthesis (Mevalonate). A statin compound is an HMG-CoA reductase inhibitor that inhibits HMG-CoA reductase, and therefore inhibits or interferes with the synthesis of cholesterol. Inhibition of cholesterol synthesis can lead to a reduction in blood cholesterol levels.

A large number of naturally or synthetically obtained or synthetically modified compounds have been found to inhibit HMG-CoA reductase. These compounds form a category of agents useful for practicing the present invention. Traditionally these agents have been used to treat individuals with hypercholesterolemia. Examples include statins, which are commercially available, such as lovastatin and mevinolin disclosed in U.S. Pat. No. 4,231,938, pravastatin and pravastatin sodium disclosed in U.S. Pat. No. 4,346,227, fluvastatin and fluvastatin sodium and XU 62-320 disclosed in EP 0 114 027 and U.S. Pat. No. 4,739,073, atorvastatin disclosed in U.S. Pat. No. 5,273,995, itavastatin also known as NK-104 disclosed in EP304063, mevastatin disclosed in U.S. Patent 3,983,140, rosuvastatin, velostatin and synvinolin and simvastatin disclosed in US patent 4,448,784 and US Patent 4,450,171, cerivastatin and numerous others described in U.S. Pat. No. 5,622,985, U.S. Pat. No. 5,135,935, U.S. Pat. No. 5,356,896, U.S. Pat. No. 4,920,109, U.S. Pat. No. 5,286,895, U.S. Pat. No. 5,262,435, U.S. Pat. No. 5,260,332, U.S. Pat. No. 5,317,031, U.S. Pat. No. 5,283,256, U.S. Pat. No. 5,256,689, U.S. Pat. No. 5,182,298, U.S. Pat. No. 5,369,125, U.S. Pat. No. 5,302,604, U.S. Pat. No. 5,166,171, U.S. Pat. No.

WO 02/067901

PCT/US01/12747

3

5,202,327, U.S. Pat. No. 5,276,021, U.S. Pat. No. 5,196,440, U.S. Pat. No. 5,091,386, U.S. Pat. No. 5,091,378, U.S. Pat. No. 4,904,646, U.S. Pat. No. 5,385,932, U.S. Pat. No. 5,250,435, U.S. Pat. No. 5,132,312, U.S. Pat. No. 5,130,306, U.S. Pat. No. 5,116,870, U.S. Pat. No. 5,112,857, U.S. Pat. No. 5,102,911, U.S. Pat. No. 5,098,931, U.S. Pat. No. 5,081,136, U.S. Pat. No. 5,025,000, U.S. Pat. No. 5,021,453, U.S. Pat. No. 5,017,716, U.S. Pat. No. 5,001,144, U.S. Pat. No. 5,001,128, U.S. Pat. No. 4,997,837, U.S. Pat. No. 4,996,234, U.S. Pat. No. 4,994,494, U.S. Pat. No. 4,992,429, U.S. Pat. No. 4,970,231, U.S. Pat. No. 4,968,693, U.S. Pat. No. 4,963,538, U.S. Pat. No. 4,957,940, U.S. Pat. No. 4,950,675, U.S. Pat. No. 4,946,864, U.S. Pat. No. 4,946,860, U.S. Pat. No. 4,940,800, U.S. Pat. No. 4,940,727, U.S. Pat. No. 4,939,143, U.S. Pat. No. 4,929,620, U.S. Pat. No. 4,923,861, U.S. Pat. No. 4,906,657, U.S. Pat. No. 4,906,624, RE36,520, and U.S. Pat. No. 4,897,402, the disclosures of which patents are incorporated herein by reference.

Lovastatin, an inactive lactone, is a white, nonhygroscopic crystalline powder isolated from a strain of *Aspergillus terreus* that is insoluble in water and sparingly soluble in ethanol, methanol, and acetonitrile. Lovastatin is hydrolyzed after oral ingestion to the corresponding (beta)-hydroxyacid. This metabolite is an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase. When formulated for oral administration as Mevacor, tablets can contain 10 to 40 mg of lovastatin together with pharmaceutically acceptable excipients such as cellulose, lactose, magnesium stearate, starch, and butylated hydroxyanisole as a preservative. When taken separately, lovastatin can treat related hyperlipidemia such as reduce plasma total-C, LDL-C, total-C/HDL-C ratio and LDL-C/HDL-C ratio as well as increase HDL-C, and modestly decrease VLDL-C and plasma triglycerides TG. Mevacor can lower total-C and LDL-C to target levels, and reduce elevated total-C and LDL-C levels in patients with primary hypercholesterolemia (Types IIa and IIb). Single daily doses given in the evening can be more effective than the same dose given in the morning, perhaps because cholesterol is synthesized mainly at night. A recommended starting dose of Mevacor is preferably given with a meal. 20 mg once a day can be given with the evening meal. Storage between 5-30°C (41-86°F) is preferred.

Fluvastatin (also known as fluvastatin sodium), a synthetic HMG-CoA reductase inhibitor, is a white to pale yellow, hygroscopic powder soluble in water, ethanol and methanol. When formulated for oral administration as Lescol®, capsules can contain 20 to 40 mg of fluvastatin together with pharmaceutically acceptable excipients such as gelatin, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, pregelatinized starch, red iron oxide, sodium lauryl sulfate, talc, titanium dioxide, yellow iron oxide, and other ingredients. Fluvastatin sodium reduces Total-C, LDL-C, and apolipoprotein B, and moderately reduces triglycerides (TG) while producing an increase in HDL-C of variable magnitude. Following oral administration, fluvastatin is absorbed rapidly and completely with peak concentrations reached in less than 1 hour. Administration with food reduces the rate but not the extent of absorption. Fluvastatin sodium is indicated as an adjunct to diet in the treatment of elevated total cholesterol (Total-C), LDL-C, TG and Apo B levels in patients with primary hypercholesterolemia and mixed

WO 02/067901

PCT/US01/12747

4

dyslipidemia (Frederickson Type IIa and IIb). It is also indicated to slow the progression of coronary atherosclerosis in patients with coronary heart disease as part of a treatment strategy to lower total and LDL cholesterol to target levels.

Atorvastatin (or Atorvastatin calcium 2:1) is a white to off-white crystalline trihydrate powder that is insoluble in aqueous solutions of pH 4 and below, and is very slightly soluble in distilled water, pH 7.4 phosphate buffer, and acetonitrile, slightly soluble in ethanol, and freely soluble in methanol. When formulated in Lipitor® tablets for oral administration, tablets can contain 10 to 80 mg of atorvastatin as well as pharmaceutically acceptable excipients such as calcium carbonate, USP; candelilla wax, FCC; croscarmellose sodium, NF; hydroxypropyl cellulose, NF; lactose monohydrate, NF; magnesium stearate, NF; microcrystalline cellulose, NF; Opadry White YS-1-7040 (hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene glycol, talc, titanium dioxide); polysorbate 80, NF; and simethicone emulsion. Atorvastatin can reduce total-C, LDL-C, and apo B in patients with homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia, nonfamilial forms of hypercholesterolemia, and mixed dyslipidemia. Atorvastatin can also reduce VLDL-C and TG and produces variable increases in HDL-C and apolipoprotein A-I. Atorvastatin can reduce total-C, LDL-C, VLDL-C, apo B, TG, and non-HDL-C, and can increase HDL-C in patients with isolated hypertriglyceridemia. Atorvastatin can reduce intermediate density lipoprotein cholesterol (IDL-C) in patients with dysbetalipoproteinemia. Food decreases the rate and extent of drug absorption as assessed by C_{max} and AUC, but LDL-C reduction is similar whether atorvastatin is given with or without food. Atorvastatin can be administered as a single dose at any time of the day, with or without food. Atorvastatin can reduce total-C, LDL-C, VLDL-C, apo B, and TG, and can increase HDL-C in patients with hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia.

Simvastatin is a white to off-white, nonhygroscopic, crystalline powder that is practically insoluble in water, and freely soluble in chloroform, methanol and ethanol. Simvastatin is derived synthetically from a fermentation product of *Aspergillus terreus*. After oral ingestion, simvastatin, which is an inactive lactone, is hydrolyzed to the corresponding (beta)-hydroxyacid form which is an inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase. When formulated as Zocor for oral administration, tablets can contain 5 mg to 80 mg of simvastatin as well as pharmaceutically acceptable excipients cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, iron oxides, lactose, magnesium stearate, starch, talc, titanium dioxide as well as other ingredients including butylated hydroxyanisole which can be added as a preservative. Simvastatin shows no fed-fasted effect when administered immediately before a low-fat meal. Simvastatin can reduce total-C, LDL-C, total-C/HDL-C ratio, and LDL-C/HDL-C ratio as well as decrease TG and increase HDL-C.

Cerivastatin (or Cerivastatin sodium) is a white to off-white hygroscopic amorphous powder that is soluble in water, methanol, and ethanol, and very slightly soluble in acetone. Cerivastatin sodium is a synthetic, enantiomerically pure competitive inhibitor of the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl-

WO 02/067901

PCT/US01/12747

5

coenzyme A (HMG-CoA) reductase that catalyzes the conversion of HMG-CoA to mevalonate in an early and rate-limiting step in the biosynthesis of cholesterol. The inhibition of cholesterol biosynthesis reduces the level of cholesterol in hepatic cells which stimulates the synthesis of LDL receptors and increases the uptake of cellular LDL particles. This can lead to a reduction in plasma cholesterol concentration. When formulated as Baycol®, cerivastatin sodium tablets can contain 0.2 to 0.8 mg of cerivastatin sodium for oral administration and can be taken with or without food. Other tablet ingredients can include pharmaceutically acceptable excipients such as mannitol, magnesium stearate, sodium hydroxide, crospovidone, povidone, iron oxide yellow, methylhydroxypropylcellulose, polyethylene glycol, and titanium dioxide. In patients with hypercholesterolemia, cerivastatin sodium can produce reduced levels of plasma total cholesterol, LDL-C, and apolipoprotein B, VLDL-C and plasma triglycerides and increases plasma HDL-C and apolipoprotein A-1. Cerivastatin systemic exposure (area under the curve, AUC) and C_{max} are not sensitive to a food effect, but once daily doses of 0.2 mg can be more efficacious than twice daily doses of 0.1 mg. Cerivastatin sodium can be effective as an adjunct to diet to reduce elevated Total-C, LDL-C, apo B, and TG and to increase HDL-C levels in patients with primary hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia (Fredrickson Types IIa and IIb) when the response to dietary restriction of saturated fat and cholesterol and other non-pharmacological measures alone is inadequate.

Pravastatin (or pravastatin sodium) is a white to off-white, fine or crystalline powder. It is a relatively polar hydrophilic compound with a partition coefficient (octanol/water) of 0.59 at a pH of 7.0. It is soluble in methanol and water (>300 mg/mL), slightly soluble in isopropanol, and practically insoluble in acetone, acetonitrile, chloroform, and ether. When formulated as Pravachol for oral administration, tablets can contain 10 to 40 mg of pravastatin. Inactive ingredients can include pharmaceutically acceptable excipients such as croscarmellose sodium, lactose, magnesium oxide, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and povidone. A 10 mg tablet can also contain Red Ferric Oxide, a 20 mg tablet can also contain Yellow Ferric Oxide, and a 40 mg tablet can also contain Green Lake Blend (mixture of D&C Yellow No. 10-Aluminum Lake and FD&C Blue No. 1-Aluminum Lake).

Itavastatin is an inhibitor of HMG-CoA reductase and can be dosed in tablets containing from about 1 mg to about 20 mg, preferably from about 2 mg to about 10 mg.

Rosuvastatin is an inhibitor of HMG-CoA reductase and can be dosed in tablets containing from about 4 or 5 mg to about 10 or 20 mg, with reported doses of up to about 80 mg per day when formulated as Crestor.

Preferred statins in this invention are those useful for oral administration. Most preferred statins in this invention include lovastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin, itavastatin and cerivastatin.

WO 02/067901

PCT/US01/12747

6

While blood levels of active drug or active species from an oral dose of a fibrate such as fenofibrate in a patient are susceptible to a food effect (i.e., variable uptake between fed and fasted states) leading to variation in the amount of active drug species received from a given dose of a fibrate, the efficacy of most statins is not substantially compromised by the presence or absence of food. In a combination dosage form of a statin and a fibrate such as fenofibrate, intake or absence of intake of food can lead to unexpectedly high or low levels of the active fibrate in the presence of a given dosage level of a statin. This lack of control of fibrate level in the blood can potentially lead to undesired side effects such as myopathy and rhabdomyolysis that have sometimes been seen previously with statins alone and with fibrates and statins when administered concurrently to a patient, particularly as a result of concurrent administration of gemfibrozil and lovastatin. Administration of separate dosage forms of a statin and of a fibrate can also pose the potential for variable uptake of either drug, for example when a patient overdoses or underdoses one or the other individual dosage form by taking more or fewer doses of either separate drug than the patient's condition would require for treatment. This can happen when a patient forgets to take one or the other drug dosage form, or when the patient forgets that he or she has taken one or the other drug dosage form and subsequently takes a second or even a third or more dosage form of one or both of the drugs. This can be especially prevalent in an older patient and in a patient with a failing memory.

Thus there is a need for a single therapeutically effective oral dosage form comprising a combination of a hydroxymethylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor (or a statin) and a fibrate that provides adequate delivery of both a therapeutically effective amount the HMG-CoA reductase inhibitor (statin) and a therapeutically effective amount of the fibrate active species without substantial variability in the amounts of either of the drugs received in a patient between a fasted and fed states. It is an object of this invention to provide such a dosage form.

In this regard, this invention provides a novel pharmaceutical composition comprising a combination of a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor and a fibrate, particularly fenofibrate, in the form of microparticles of solid fibrate that are stabilized by phospholipid as a surface active substance and that provide reduced in vivo variability in the therapeutically effective amounts of either of the drugs in a patient between a fed and fasted states when administered orally. The present invention further provides novel pharmaceutical compositions comprising a combination of a statin and a fibrate, particularly fenofibrate, in the form of microparticles of solid fibrate that are stabilized by phospholipid as a surface active substance and that provide reduced in vivo variability in the bioavailability of the drug among fed and fasted patients when administered orally.

In particular, the present invention provides a dosage form such as an orally administered dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of

WO 02/067901

PCT/US01/12747

7

the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is at least 80% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed a meal containing fat.

It has long been known that the bioavailability of many hydrophobic drugs can be improved if the drugs are administered with food, i.e., the drugs exhibit a food effect. A patient is often instructed to take the drug at meal times. Various explanations of the food effect have been advanced including: delayed gastric emptying to allow more drug to dissolve before reaching the small intestine thereby producing longer residence times at specific absorption sites in the small intestine; direct interaction and solubilization of drug by food, especially by hydrophobic food components such as fats and lipids; food-related increases in hepatic blood flow to cause a decrease in first-pass metabolism; and increased gastrointestinal secretions that can improve drug solubility.

Dosage forms or quantities of compositions containing a fibrate such as fenofibrate have been marketed and prescribed for the treatment of hypercholesterolemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridaemia and related disorders. There have been a number of improvements in dosage forms of fenofibrate in an effort to increase bioavailability of the drug and hence its efficacy. However, there is still a need for a dosage formulation that can substantially reduce or overcome the differential between the bioavailability of the drug in patients who are fasted versus the bioavailability of the drug in patients who are fed.

Fenofibrate or 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methyl-propanoic acid 1-methylethyl ester is an example of a poorly water-soluble compound. It is a benzophenone containing a para-chlorophenyl group and a para-isopropoxyloxycarbonylisopropoxyphenyl group, both of which are substantially hydrophobic groups. Fenofibrate exhibits a melting point reported to be in the range of 79 to 82 °C (Physician's Desk Reference, 1999 Edition, page 477), which is above that of the symmetrically unsubstituted benzophenone with a reported melting point range of 48 to 51 °C but below that of the symmetrically substituted 4,4'-dichlorobenzophenone with a reported range of 144 to 146 °C (Aldrich Chemical Co. catalog, 1999).

Fenofibrate acts as a potent lipid modulator agent offering unique and significant clinical advantages over existing products in the fibrate class of drugs. Fenofibrate produces substantial reductions in plasma triglyceride levels in hypertriglyceridemic patients and in plasma cholesterol and LDL-cholesterol in hypercholesterolemic and mixed dyslipidemic patients.

Fenofibrate is practically insoluble in water. It is normally poorly and variably absorbed, and has to be taken with food. Fenofibrate is a prodrug that is absorbed and then hydrolyzed by tissue and plasma esterases to fenofibric acid, its active metabolite. The major metabolite of fenofibrate found in blood or plasma, fenofibric acid, has an elimination half-life of approximately twenty hours. Fenofibric acid is a fenofibrate active species responsible for the pharmacological activity of fenofibrate.

WO 02/067901

PCT/US01/12747

8

Fenofibrate was first available in a pharmaceutical dosage form (Lipidil®) consisting of a hard gelatin capsule containing fenofibrate and pharmaceutically acceptable excipients such as lactose, pregelatinized starch and magnesium stearate. After oral administration, during a meal, about 60% of the dose of this conventional form is absorbed and found in the blood as fenofibric acid (Weil et al.,
5 The metabolism and disposition of ¹⁴C-fenofibrate in human volunteers, Drug. Metabol. Dispos. Biol. Fate. Chem., 18 (1990) 115-120).

Historically, in order to improve the intestinal absorption, another pharmaceutical dosage form was introduced (Lipidil Micro®). European Patent Application 330,532 and U.S. patent 4,895,726 disclose a fenofibrate composition in which the fenofibrate powder is co-micronized with a solid
10 wetting agent. Sodium lauryl sulfate is described as the wetting agent of choice. The co-micronized powder so obtained is mixed with capsule filling pharmaceutically acceptable excipients such as lactose, starch, cross-linked polyvinyl pyrrolidone (PVP), and magnesium stearate. A study comparing Lipidil Micro® formulation to the conventional form (Lipidil®) had showed statistically significant increase in bioavailability with the former but without elimination of food effect. A formulation of
15 fenofibrate that refers to this patent is currently available in the United States under the name Tricor Micronized®.

European Patent Application 724,877 describes fenofibrate powder co-micronized with a wetting agent in association with a vitamin E component (tocopherol and/or its organic acid ester) for treating or preventing disorders associated with lipoprotein oxidation.

20 U.S. patent 4,800,079 describes a medicinal composition in the form of granules with controlled release of fenofibrate. Each granule includes an inert core, a layer based on fenofibrate and a protective layer. Fenofibrate is present in the form of crystalline microparticles of dimensions not greater than 30 µm.

U.S. patent 4,961,890 describes a process for preparing a controlled release formulation
25 containing fenofibrate in an intermediate layer in the form of crystalline microparticles (less than 30 µm in diameter) within a multilayer inert matrix.

European Patent Application 757,911 describes a fenofibrate pharmaceutical dosage form in which fenofibrate is in solution in diethylene glycol monoethyl ether (EMDG) which is a non-ionic surfactant.

30 European Patent Application 904,781 describes a process for making granules of a solid dispersion of a disintegrant in molten fenofibrate by blending a solid dispersing agent into molten fenofibrate, cooling and solidifying the bulk mixture in a tray, and then milling the solid through a screen to produce granules. Disintegrants include polymers such as starch, croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, and crospovidone which are pharmaceutically acceptable excipients. Such
35 disintegrants are slow to swell and dissolve in aqueous media. Furthermore, when crosslinked as in the case of crospovidone, a polymeric disintegrant will not be uniformly dissolved in molten drug but

WO 02/067901

PCT/US01/12747

9

rather at best will form micro-domains in molten fenofibrate. In addition, polymeric materials can exhibit phase separation phenomena when distributed in a substance with which there is not complete compatibility. This was shown, in part, by Sheu, M. T. et al., "Characterization and dissolution of fenofibrate solid dispersion systems", *Int. J. Pharm.* (1994), 103(2), 137-46 using differential scanning calorimetry measurements that found fenofibrate to be incompatible with poly(vinyl pyrrolidone). Thus, preparation of a bulk mixture in the melt followed by solidification and grinding can lead to non-uniform distributions and compositions in granules. This can adversely effect the bioavailability of the active component.

U.S. patent 5,700,471 discloses a process for the micronization of compounds having low solubility in water by exposing such compounds briefly to a temperature above their respective melting points, dispersing them with turbulence in an aqueous or organic phase, and subsequently cooling the phase to form a fine particle dispersion. However, it is specified (column 2, lines 1-9) that certain substances and specifically fenofibrate are not amenable to processing entirely without organic solvents because their aqueous dispersions agglomerate and cannot be metered. Thus, in example 2 of U.S. patent 5,700,471, fenofibrate is not directly dispersed in water but rather is first dissolved in a four-fold excess of a water-miscible organic solvent (isopropanol) which must be removed in a subsequent step. Organic solvents can pose flammability risks, exposure dangers to process operators, potential environmental problems, and added expense related to their storage, ultimate removal from a formulation, and disposal. Thus it is desirable to overcome the use of organic solvents where possible.

U.S. patent 4,880,634 describes a method of production of an excipient system containing a pharmacologically active substance for peroral administration of lipid nano-pellets in an aqueous, colloidal suspension. The method consists of forming a melt of a mixture of at least one surfactant, a pharmacologically active substance, and at least one lipid, dispersing the molten mixture within an aqueous solution at a temperature above the melting point of the lipid to form lipid nano-pellets, and cooling the suspension below the melting point of the lipid. Animal and plant phospholipids such as lecithin and their hydrogenated forms may be employed in the process although the use of chloroform is taught in examples citing phospholipon 100H. The pharmacologically effective substance can be added to the melted lipid in molten form or dissolved or dispersed in the molten lipid.

U.S. Patent 4,895,726 discloses a gelatin capsule dosage form of fenofibrate containing a co-micronized mixture of particles of fenofibrate and a solid surfactant. The dosage form exhibits improved dissolution rate and bioavailability of fenofibrate over that of micronized fenofibrate alone or that of micronized fenofibrate subsequently mixed with solid surfactant. However, the surfactant must be a solid so it can be micronized, and the micronized surfactant in the form of particles is not uniformly juxtaposed or coated on the surface of the fenofibrate particles.

U.S. Patent 5,545,628 discloses a melted and cooled pharmaceutical composition in a hard gelatin capsule for treating hyperlipidemia and/or hypercholesterolemia. The composition contains

WO 02/067901

PCT/US01/12747

10

fenofibrate, one or more polyglycolized glycerides, and optionally other polyalkylene glycol polymers that are added to adjust HLB value, melting point, and stability. The composition provides an increased bioavailability of fenofibrate with respect to previously marketed forms of fenofibrate (i.e., non co-micronized Lypanyl 200™ and co-micronized Lypanyl 200 M™).

5 U.S. Patents 5,645,856 and 6,096,338 disclose a composition and method of improving the in vivo bioavailability of a hydrophobic drug from a pharmaceutical composition comprising the drug dispersed or dissolved in a digestible oil containing a hydrophilic surfactant which substantially inhibits the in vivo lipolysis of the digestible oil, wherein there is added to the composition a lipophilic surfactant capable of reducing the inhibitory effect of the hydrophilic surfactant.

10 U.S. Patents 5,776,495 and 6,027,747 disclose a solid dispersion with enhanced bioavailability of a surface active agent and at least one therapeutic agent in a hydrophilic carrier having enhanced solubility in an aqueous medium. The dispersion is prepared by dissolving the therapeutic agent in a volatile organic solvent containing a very hydrophilic polymer and without strong heat or vacuum evaporating the solvent to dryness to form a co-precipitate of therapeutic agent and hydrophilic polymer.

15 U.S. Patent 5,827,536 discloses soluble fenofibrate pharmaceutical dosage formulations exhibiting improved bioavailability after oral administration. However, the formulations contain fenofibrate as a solution in a solubilizing agent consisting of diethylene glycol monoethyl ether.

20 U.S. Patent 6,042,847 discloses a three-phase pharmaceutical form exhibiting constant and controlled release of an amorphous active ingredient stabilized with polymers for a single daily peroral application. The first phase consists of a core containing an amorphous active ingredient, polyvinylpyrrolidone and a cellulose ether as carriers and as inhibitors of its crystallization, and a surfactant that improves the solubility of the active ingredient and promotes the absorption of the amorphous active ingredient from the gastrointestinal tract. The second phase contains a cellulose ether and a mixture of mono-, di- and triglycerides as sustained release agents. The third phase is a poorly soluble or gastro-resistant polymeric film coating.

25 U.S. Patent 6,068,854 discloses a constant release tablet consisting of a matrix of gelatin in which is dispersed as an emulsion, dispersion or colloid a lipophilic and/or poorly water-soluble pharmaceutical substance with a particle size below 200 micrometers.

30 U.S. Patent 6,074,670 discloses an immediate-release fenofibrate composition comprising an inert hydrosoluble carrier covered with a layer containing fenofibrate in a micronized form having a size less than 20 micrometers, a hydrophilic polymer and, optionally, a surfactant. In an example cited, a suspension of micronized fenofibrate and sodium lauryl sulfate is suspended in a solution of sodium lauryl sulfate and polyvinylpyrrolidone, sprayed onto 100 to 400 micrometers size lactose particles suspended in a fluidized air bed granulator, and the granulate is placed in capsules or transformed into tablets by mixing with cross-linked PVP, microcrystalline cellulose, colloidal silica, and sodium stearyl

WO 02/067901

PCT/US01/12747

11

fumarate. The composition showed enhanced bioavailability of fenofibrate. However, increased dissolution rates of a formulation of fenofibrate do not translate directly or linearly to increase uptake of the drug, and show that an in vitro experimental result can not necessarily predict the results of an in vivo experiment.

5 It is generally accepted that water insoluble or poorly water-soluble drugs can be made more bioavailable when presented in the form of small particles. In many cases, it is known that small particles must be stabilized against particle size growth and agglomeration by the addition of one or more surface active agents at some point in the preparation of the particles, especially in a size reduction process that employs the input of mechanical energy. Because they are biocompatible and
10 well tolerated in vivo, preferred surface active agents or particle stabilizers are phospholipids, and preferred small particles of fenofibrate are stabilized by phospholipid particle stabilizers.

Microparticles of water insoluble or poorly soluble substances are small particles having diameters of from nanometers to micrometers and refer to solid particles of irregular, non-spherical or spherical shapes. When the insoluble and poorly soluble substances are therapeutically and
15 diagnostically useful substances, formulations containing them as microparticles or small particles provide some specific advantages over unformulated non-micronized drug particles. These advantages include improved oral bioavailability of drugs that are poorly absorbed from the GI tract, development of injectable formulations that are currently available only in oral dosage form, preparation of inhaled drugs that otherwise could not be formulated for nasal or aerosol delivery as well as other advantages.

20 Current technology for delivering insoluble drugs as described in U.S. Pat. Nos. 5,091,188; 5,091,187 and 4,725,442 focuses on (a) either coating small drug particles with surface active substances that are natural or synthetic phospholipids or (b) dissolving the drug in a suitable lipophilic carrier and forming an emulsion stabilized with surface active substances that are natural or semisynthetic phospholipids.

25 U.S. Patent 5,145,684 discloses methods for preparation and dispersions of particles consisting of crystalline drug substance having a surface modifier or surface active substance adsorbed to maintain an effective average particle size of less than about 400 nm. However, the method requires a milling step that can result in impurities being added to the formulation from fractured milling media.

U.S. Patents 5,470,583 and 5,336,507 disclose methods for preparation of nanoparticles using a
30 charged phospholipid as a cloud point modifier.

U.S. Patent 5,302,401 discloses compositions and methods for forming nanoparticles with a surface modifier and a cryoprotectant adsorbed thereon.

International Patent Application WO 99/39700 describes the preparation of submicron nanoparticles from a pharmacologically active principle and a composite material consisting of at least
35 one lipidic substance and at least one amphiphilic substance using high pressure homogenization to form a microemulsion of the composite material at a temperature higher than the melting temperature of

WO 02/067901

PCT/US01/12747

12

at least one of the materials forming the composite and in the presence of one or more aqueous surfactants as surface active substances and then cooling the microemulsion to form a dispersion of solid particles.

U.S. Patent 5,785,976 discloses a heated aqueous emulsification and cooling process for the preparation of solid lipid particles. In that process a solid lipid or bioactive agent or a mixture of solid lipids or bioactive agents is melted and stabilizers, i.e., surface active substances, are added either to the lipid or bioactive agent and to the aqueous phase or to the aqueous phase only. The aqueous phase is heated to the temperature of the melt before mixing and may contain stabilizers, isotonicity agents, buffering substances, cryoprotectants and/or preservatives. The molten lipid compounds and the bioactive agents can be emulsified in the aqueous phase by high-pressure homogenization. The homogenized dispersion is then allowed to cool until solid particles are formed by recrystallization of the dispersed agents. Drugs or other bioactive substances to be incorporated into the particles may be melted together with the lipids or may be dissolved, solubilized or dispersed in the lipid melt before an emulsification by homogenization step.

U.S. Patent 5,922,355 discloses a method for preparing submicron size microparticles by particle size reduction methods in which a solid material is reduced in size over a period of time while continuously below the melting point of the material or by precipitation while the particles are stabilized with phospholipids as surface active substances in combination with other surface modifiers to control growth of particle size and enhance storage stability. The use of one or more surface modifiers in addition to a phospholipid provides volume weighted mean particle size values that are much smaller than what can be achieved using phospholipid alone without the use of an additional surface active substance (surfactant) with the same energy input while providing compositions resistant to particle size growth on storage. The phospholipid and the surfactant are both present at the time of particle size reduction.

WO 00/30616 discloses a rapidly dispersing solid dry dosage form comprised of a water insoluble compound existing as a nanometer or micrometer particulate solid which is surface stabilized by the presence of at least one phospholipid, the particulate solid being dispersed throughout a bulking matrix. When the dosage form is introduced into an aqueous environment, the bulking matrix is substantially completely dissolved within less than 2 minutes thereby releasing the water insoluble particulate solid in an unaggregated and/or unagglomerated state. The matrix is composed of a water insoluble substance or therapeutically useful water insoluble or poorly water-soluble compound, a phospholipid and optionally also at least one non-ionic, anionic, cationic, or amphiphatic surfactant, together with a matrix or bulking agent and if needed a release agent. The volume weighted mean particle size of the water insoluble particle is 5 micrometers or less.

While these disclosures provide compositions and methods to enhance the bioavailability of fenofibrate from various dosage forms, none address the need to substantially reduce or eliminate the

WO 02/067901

PCT/US01/12747

13

food effect observed with fenofibrate, i.e., the difference between the amount of the drug taken up in a patient who is fasting versus the otherwise enhanced uptake of the drug in the patient who is fed (food effect).

Besides the fibric acid derivatives such as fenofibrate, clofibrate, gemfibrozil, bezafibrate, ciprofibrate, 5 clonofibrate, simfibrate, theofibrate, pirifibrate, plafibrate, and binifibrate, there are a number of other classes of drugs which, when administered to patients, reduce cholesterol and/or lipids. These include bile acid sequestrers such as cholestyramine, and meglutol, melinamide, sitosterol, tiadenol, probucol, and nicotinic acid. In addition to these there is a relatively new class of drugs referred to as statins. The latter class of drugs include atorvastin, cerivastatin, epastatin, fluvastatin, itavastatin, lovastatin, 10 mevastatin, pravastatin, rosuvastatin, and simvastatin.

Combination of a statin with a fibrate has been shown to produce beneficial effect in the treatment of hyperlipidemia and hyperlipoproteinemia. However, the fibrates used previously have a limitation related to the presence of a food effect and require patient restrictions and relatively higher dosage amounts of each drug. Surprisingly, the compositions of this invention comprising a fibrate, 15 more specifically fenofibrate, together with a statin are substantially devoid of food effect, particularly with respect to the uptake of the fibrate.

Raza, et al. in WO 0045817 disclosed safe non-interacting drug combinations of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA (HMG-CoA) reductase inhibitor and a drug that is either an inducer, inhibitor, or substrate of cytochrome P 450. Particular combinations are useful in treating hyperlipidemia in humans 20 who are receiving immunosuppressive chemotherapy. A preferred combination is the agent and a fibrate drug, the use of such a combination in treating hyperlipidemia in mammals, and medicaments containing such a combination for use in such treatments. Lipantil™, a brand of fenofibrate used is known to have food effects

Pan et al. in J. Clin. Pharmacol. (2000), 40(3), 316-323 reported that concomitant 25 administration of fenofibrate and pravastatin did not affect the pharmacokinetics of either fenofibric acid or pravastatin in healthy adult volunteers who received single doses of 201 mg fenofibrate alone, 201 mg fenofibrate + 40 mg pravastatin, and 40 mg pravastatin alone. However, the combination of fenofibrate and pravastatin was administered as separate dosage forms, and uptake of fenofibrate is subject to a food effect.

Farnier, M. and Dejager, S. in Am. J. Cardiol. (2000), 85(1), 53-57 reported that the addition of 30 fluvastatin to micronized fenofibrate results in substantial improvement in atherogenic plasma lipids levels in severe primary hypercholesterolemia and is well tolerated. Patients received micronized fenofibrate 200 mg, fluvastatin 20 mg plus micronized fenofibrate 200 mg, or fluvastatin 40 mg plus micronized fenofibrate 200 mg. However, the fenofibrate and the statin were administered in separate 35 dosage forms, and uptake of micronized fenofibrate demonstrates a food effect.

WO 02/067901

PCT/US01/12747

14

Kayikcioglu et al. in Am. J. Cardiol. (1999), 83(7), 1135-1137 reported that simvastatin 10 mg administered on alternate days with fenofibrate 250 mg is as effective as a daily dose of simvastatin 10 mg and fenofibrate 250 mg in lowering plasma cholesterol, triglycerides, and LDL cholesterol, and increasing HDL cholesterol levels in patients with mixed hyperlipidemia. The fenofibrate and simvastatin were administered in separate dosage forms and uptake of fenofibrate is subject to a food effect.

EP 0 475 148 A1 discloses that tablets containing pravastatin in combination with tablets of a fibric acid derivative were useful for prevention or treatment of type III hyperlipoproteinemia.

EP 0 455 042 A1 discloses a combination of pravastatin and fenofibrate in a single capsule for the treatment of dyslipidemia. However, the combination is prepared by grinding a tablet of pravastatin and a tablet of fenofibrate to a powder for use in a single capsule, and this form of fenofibrate exhibits a food effect.

Ippe et al in WO 0037078 describe a combination of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A inhibitor, cerivastatin with fenofibrate and to its use in the prophylaxis and treatment of disorders and diseases of lipid metabolism. The tablets containing the two actives are prepared by standard wet granulation. Such forms of fenofibrate exhibit a food effect.

Canadian patent 2,048,395 provides a method for preventing or treating type III hyperlipoproteinemia by administering pravastatin alone or in combination with a fibric acid derivative such as fenofibrate. Tablets containing pravastatin and fenofibrate alone or in combined were prepared by standard dry granulation method using fenofibrate that is subject to food effect.

It is an object of this invention to provide an orally administered pharmaceutical composition of a statin and a fibrate that provides a therapeutically effective amount of the statin and the fibrate that substantially increases the bioavailability of the fibrate and substantially reduces the difference between the amount of the active species of the drug taken up in a patient who is fasting versus the amount of the active species of the drug in the patient who is fed (i.e., substantially reducing the food effect).

It is another object of this invention to provide an orally administered pharmaceutical composition of a statin and fenofibrate that provides a therapeutically effective amount of the statin and fenofibrate that substantially increases the bioavailability of the fenofibrate and substantially reduces the difference between the amount of the active species of the drug taken up in a patient who is fasting versus the amount of the active species of the drug in the patient who is fed (i.e., substantially reducing the food effect known to be associated with administration of fenofibrate).

It is well accepted in practice that an improved bioavailability of a drug allows for an appropriate reduction in daily dosage amount.

It is another object of this invention to provide an orally administered pharmaceutical composition of a water-soluble statin and fenofibrate that provides a therapeutically effective amount of the statin and fenofibrate that substantially increases the bioavailability of the fenofibrate and

WO 02/067901

PCT/US01/12747

15

substantially reduces the difference between the amount of the active species of the drug taken up in a patient who is fasting versus the amount of the active species of the drug in the patient who is fed (i.e., substantially reducing the food effect known to be associated with administration of fenofibrate).

It is another object of this invention to provide an orally administered pharmaceutical composition of a water insoluble or poorly water-soluble statin and fenofibrate that provides a therapeutically effective amount of the statin and fenofibrate that substantially increases the bioavailability of the fenofibrate and substantially reduces the difference between the amount of the active species of the drug taken up in a patient who is fasting versus the amount of the active species of the drug in the patient who is fed (i.e., substantially reducing the food effect known to be associated with administration of fenofibrate).

It is another object of this invention to provide a combined pharmaceutical dosage form of fenofibrate and a statin that can be administered in a capsule, a tablet, a powder that can be dispersed in a beverage, or other convenient dosage form such as oral liquid in a capsule as known in the art.

It is another object of this invention to provide a once-a-day pharmaceutically effective single dosage form of fenofibrate and a statin that can be administered to a patient in need of treatment while substantially reducing the food effect known to be associated with administration of fenofibrate.

It is another object of this invention to provide a method of treatment of hypercholesterolemia and related diseases of dyslipidemia and dyslipoproteinemia comprising the administration of dosage forms of the compositions of this invention to a patient in need of treatment.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is at least 80% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed a meal containing fat.

The present invention also provides a dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is greater than 80% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat.

WO 02/067901

PCT/US01/12747

16

The present invention also provides an oral dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species into the blood of said patient when fasted that is between 85% and 115% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount into the blood of said patient when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat.

The present invention also provides an oral dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is at least 85% of the AUC quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat.

The present invention also provides a dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the microparticles of fenofibrate are prepared by a process comprising the steps of:

(a) mixing at high shear an admixture of fenofibrate and a phospholipid substance in an aqueous carrier in the absence of an organic solvent within a first temperature range at or above the melting point of fenofibrate to form a heated suspension wherein fenofibrate is molten;

(b) homogenizing said heated suspension in a first pressure range and within said first temperature range to form a heated homogenate containing fenofibrate;

(c) cooling said heated homogenate to a second temperature range below the melting temperature of fenofibrate to form a transiently stable cooled homogenate containing fenofibrate;

(d) applying a particle stabilizing energetic process to said cooled homogenate within a second temperature range below the melting temperature of fenofibrate and in a second pressure range to form a cooled dispersion of small particles containing fenofibrate, and

(e) drying said cooled dispersion to form dried small particles containing fenofibrate.

In another aspect, this invention also provides a method of treatment of dyslipidemia and dislipoproteinemia and related diseases in a patient comprising the administration to said patient of a dosage form of the aforementioned pharmaceutical compositions comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate.

In another aspect, this invention provides a pharmaceutically effective composition comprising small particles of fenofibrate stabilized by a phospholipid stabilizing agent which when dried in the presence of a sugar and optionally also in the presence of a carbohydrate-derived alcohol can be

WO 02/067901

PCT/US01/12747

17

formulated as a capsule or tablet dosage form for oral administration to patients in need of treatment by fenofibrate. The dosage form provides dosage levels of active agent (e.g., fenofibrate active species) into the blood of a fasting patient and into the blood of a fed patient where the amount of drug or active ingredient that the patient receives in the fasted state differs by less than 25%, preferably by less than 20%, more preferably by less than 15%, even more preferably by less than 10%, and most preferably by less than 5% from the amount of drug or active ingredient that the patient receives in the fed state.

In a clinical study using capsule dosage forms and monitoring the pharmacokinetic comparison of a single dose of a phospholipid-stabilized fenofibrate formulation of this invention versus a comiconized fenofibrate (Lipanthyl 67M) dose in healthy volunteers under fed and fasted conditions, distinct advantages are seen. For example, under fasted conditions, the formulation of this invention provides a statistically significant increase in relative bioavailability of fenofibrate over that of a comiconized formulation as evidenced by a higher mean maximum concentration (C_{max}) of the drug and a higher mean AUC (area under the curve). This difference between the two formulations substantially disappears under fed conditions.

When the bioavailability of a comiconized (Lipanthyl 67M) formulation under fed conditions is compared to that under fasted conditions, the C_{max} significantly increases and the mean AUC's significantly increases in fed state. In addition, the mean terminal half-life appears to be shortened.

In contrast and unexpectedly, when the bioavailability of fenofibrate formulations of this invention are compared under fed versus fasted conditions, the relative increase in C_{max} is substantially less than the relative increase seen in the Lipanthyl 67M case in fed state, and the relative increase in mean AUC is substantially less than the relative increase seen in the Lipanthyl 67M case in fed state. The relative bioavailability is approximately substantially close to unity (within 20%) when comparing fasted versus fed conditions using the formulation of this invention. No significant variation in mean terminal half-life is observed.

The phospholipid-stabilized fenofibrate particle formulation of this invention provides a pharmacokinetic profile in which the effect of ingestion of food on the uptake of the fenofibrate active species is substantially reduced over that observed with the commercially available comiconized formulation.

Statins are subject to substantial first pass metabolism in the liver where they inhibit HMG-CoA reductase to reduce production of cholesterol. Efficacies of statins are not substantially reduced by the presence or absence of food.

Small particles or microparticles of fenofibrate of this invention can be conveniently prepared by a microfluidization process in the form of an aqueous suspension. The microfluidization process is a one- or two-stage size reduction process that can be done in the presence of a liquefied or vesicular surface active agent (e.g., a phospholipid such as Lipoid E80), and optionally in the presence of additives and/or pharmaceutically acceptable excipients such as sucrose and/or sorbitol, and preferably

WO 02/067901

PCT/US01/12747

18

in an aqueous buffer such as a sodium phosphate buffer. Preferably, when the microfluidization is done in two stages or processing steps wherein the first stage is run at a first temperature above the melting point of the drug and the second stage is run at a second temperature below the melting point of the drug, we refer to such a process as a hot melt microfluidization process. A desired amount of a statin can be conveniently added during any step of the process, and is preferably added in the second stage of microfluidization. Water is then subsequently removed from the suspension by a lyophilization (i.e., a freeze-drying step) or spray drying to form a substantially dry powder comprising a solid matrix containing fine particles of fenofibrate and a statin. The water can also be removed by other means such as by evaporation.

In one embodiment of this invention comprising a hot melt process, when the statin is soluble in water or other aqueous media such as aqueous buffer solutions and/or aqueous solutions containing one or more pharmaceutically acceptable excipients or bulking agents such as carbohydrates including sugars, it can be convenient to add the statin to the fenofibrate-containing aqueous medium as either a solid that readily dissolves in the aqueous medium or as an aqueous solution of the statin. A water-soluble statin can be added to the fenofibrate-containing suspensions or dispersions before or after the microfluidization steps, and preferably before or after the second microfluidization step.

In another embodiment of this invention, when the statin is insoluble or poorly soluble in water, it can be micronized in the presence of a surface active substance, preferably a phospholipid, and more preferably with a phospholipid used to stabilize the particles containing fenofibrate, and then mixed with the suspension of fenofibrate before or after any microfluidization steps, and preferably before or after a microfluidization step done below the melting point of fenofibrate.

Optionally, in another embodiment of this invention, the statin and the fenofibrate can be co-suspended and co-micronized in the presence of a phospholipid stabilizing substance to form microparticles comprising the statin and fenofibrate.

In one aspect, small particles of fenofibrate of this invention stabilized by phospholipid can be prepared as a suspension by a process comprising the steps of (a) mixing at high shear an admixture of a fibrate drug and one or more than one surface active substance in an aqueous carrier in the absence of an organic solvent within a first temperature range at or above the melting point of the poorly water-soluble drug to form a heated suspension containing the drug, then (b) homogenizing said heated suspension in a first pressure range and within said first temperature range to form a heated homogenate containing the drug, then (c) cooling said heated homogenate to a second temperature range below the melting temperature of the poorly water-soluble drug to form a transiently stable cooled homogenate containing the drug, then (d) applying a particle stabilizing energetic process to said cooled homogenate within a second temperature range below the melting point of the drug and in a second pressure range to form a cooled dispersion of stabilized small particles of the drug, and then (e) optionally drying the

WO 02/067901

PCT/US01/12747

19

cooled dispersion to form dried matrix of small particles containing the fibrate wherein a statin can be added at any of the previous steps, preferably after the first homogenization step.

In a typical procedure, a premix of fenofibrate, phospholipid Lipoid E80 (dispensed frozen but liquefied or vesicized at processing temperatures), and optionally sorbitol and sucrose in 10 millimolar aqueous phosphate buffer at pH 8 is microfluidized above the melting temperature of fenofibrate for about 3 to 10 volume passes, cooled, and further microfluidized after addition of a statin for another 10 volume passes to form a suspension of microparticles stabilized by phospholipid.

Particularly important to this aspect of the preparation of the composition of this invention is the use of two homogenization steps separated by a cooling step. The first homogenization step is done on a heated suspension having the poorly water-soluble drug in a molten phase in the presence of one or more than one surface active substance and optionally in the presence of a statin to provide a heated homogenate containing the drug. The heated homogenate is usually in the form of a microemulsion comprising small molten particles or droplets of drug stabilized by one or more than one surface active substance such as a phospholipid substance. The heated homogenate containing the drug is then cooled to provide a transiently stable cooled homogenate containing the drug. The transiently stable cooled homogenate comprises small particles of drug in which the drug is in a solid phase that may be amorphous, crystalline, or a combination of both. The small particles of the cooled homogenate are stabilized by the surface active substance or substances but the particles are transiently stable with respect to particle size growth and eventual precipitation of solid drug from the aqueous carrier unless further processed by an stabilizing energetic step.

The second homogenization step of this aspect of the invention is done on the cooled homogenate after a cooling step to produce a cooled dispersion of small particles containing the drug and having greater stability to particle growth and precipitation than the cooled homogenate. The second homogenization step is a stabilizing energetic process. It provides small particles that are more stable than the transiently stable particles of the cooled homogenate prepared in the first homogenization step and prevents relatively large crystals and/or agglomerates of the poorly water-soluble drug from forming. The second homogenization step facilitates the formation of stabilized small particles of the poorly water-soluble drug. It also provides overall rapid formation of desired small particles containing the poorly water-soluble drug. Optionally, the small particles can be isolated by a drying process, for example by lyophilization or by spray drying. Thus, the process can provide dried small particles containing poorly water-soluble drug. In the absence of the second homogenization step, very large amounts of the poorly water-soluble drug can precipitate from the transiently stable aqueous cooled homogenate or very large amounts of the poorly water-soluble drug can form a sediment by precipitation from the aqueous carrier.

In one aspect of this invention, we have unexpectedly found that small particles containing the poorly water-soluble drug fenofibrate can be prepared by a process comprising the steps of

WO 02/067901

PCT/US01/12747

20

(a) mixing at high shear an admixture of fenofibrate and a phospholipid substance in an aqueous carrier in the absence of an organic solvent within a first temperature range at or above the melting point of fenofibrate to form a heated suspension wherein fenofibrate is molten;

(b) homogenizing said heated suspension in a first pressure range and within said first temperature range to form a heated homogenate containing fenofibrate;

(c) cooling said heated homogenate to a second temperature range below the melting temperature of fenofibrate to form a transiently stable cooled homogenate containing fenofibrate;

(d) applying a particle stabilizing energetic process to said cooled homogenate within a second temperature range below the melting temperature of fenofibrate and in a second pressure range to form a cooled dispersion of small particles containing fenofibrate, and

(e) drying said cooled dispersion to form dried small particles containing fenofibrate.

In this process, a statin can be added to the admixture, to the heated suspension, to the heated homogenate, to the cooled homogenate, to the cooled dispersion, and optionally to the dried small particles such as in a blending step. At which step in the process the statin can be added to provide the best formulation result in terms of particle size, bioavailability, or any other desired property of the formulation can be determined by simple experimentation and process optimization by varying concentrations of the ingredients, temperature, processing time, and the like. Addition of the statin at some time after the cooling of the heated homogenate is currently preferred.

Particularly important to this aspect of the invention is the use of two homogenization steps separated by a cooling step and the use of a phospholipid as a surface active substance. The first homogenization step is done on a heated suspension in the presence of a phospholipid as a surface active substance, in the absence of an organic solvent, and wherein fenofibrate is molten to provide a homogenized microemulsion containing fenofibrate. The second homogenization step is done on a transiently stable cooled homogenate in the presence of the phospholipid and wherein the fenofibrate is a solid to provide a homogenized dispersion of small particles containing fenofibrate. In the absence of the second homogenization step, relatively large crystals of fenofibrate otherwise readily form from the transiently stable cooled homogenate. In the absence of a heated first homogenization step on the molten drug, homogenization of solid fenofibrate to provide a suspension of small particles of fenofibrate takes a prolonged or much longer time in the same homogenization apparatus under substantially the same homogenization conditions of pressure and temperature relative to the time taken in the second homogenization step of this invention, and the properties of the dispersions produced by both routes are not identical.

In a preferred aspect of this invention, a stable combination formulation containing fenofibrate and a statin can be prepared if a desired amount of a statin is added to the cooled homogenate just prior to the energetic process of second homogenization in the above described procedure. The resulting dispersion can be dried such as by freeze-drying or spray drying or other suitable drying method,

WO 02/067901

PCT/US01/12747

21

optionally in the presence of one or more sugars, for example sucrose and/or sorbitol, to provide a matrix of the two drugs in the dried sugar. The fenofibrate comprises dried small particles stabilized by the surface active substance. The sugar can be amorphous or crystalline.

It is an advantage of this invention that small particles containing a poorly water-soluble fibrate drug stabilized with one or more than one surface active substances can be prepared in combination with a statin as a dispersion in an aqueous carrier or as dried small particles.

It is another advantage of this invention that a combination of small particles containing a poorly water-soluble fibrate drug and a statin can be prepared in the absence of an organic solvent.

It is another advantage of this invention that a combination of small particles containing a poorly water-soluble fibrate drug stabilized by a phospholipid surface active substance and a statin can be prepared in the absence of an organic solvent.

It is another advantage of this invention that a dosage form comprising a combination of small particles containing a poorly water-soluble fibrate drug and a statin can be prepared using pharmaceutically acceptable excipients such as phospholipids, sugars and polyols.

It is a further advantage of this invention that a suspension of a combination of small particles containing a poorly water-soluble fibrate drug and a statin can be prepared which suspension is relatively stable to mechanical agitation and to growth of larger crystals of drug over a period of time.

It is another advantage of this invention that a matrix of small particles containing fenofibrate and a statin can be prepared without the use of an organic solvent.

It is a further advantage of this invention that a suspension of small particles containing fenofibrate and a statin can be prepared which suspension is relatively stable to mechanical agitation and to growth of larger crystals of drug over a period of time.

It is a further advantage of this invention that a composition of a combined pharmaceutical dosage form of particles of fenofibrate stabilized by a phospholipid surface active agent and a statin is provided that substantially reduces the difference between the amount of fenofibrate taken up in a patient who is fasting versus the amount of fenofibrate taken up in the same patient who is fed.

It is yet another advantage of this invention that a combination pharmaceutical dosage form of fenofibrate and a statin is provided that can be administered orally such as in a capsule, in a tablet, in a powdered form dispersible in a beverage, or suspended or dissolved in a liquid oil form.

It is still another advantage of this invention that a once-a-day pharmaceutically effective combination dosage form of fenofibrate and a statin is provided that can be administered orally to a patient in need of treatment by the drugs without regard to the amount of food a patient has ingested prior to or following administration of the dosage form.

These and other advantages will be readily apparent from the description of the invention.

35

WO 02/067901

PCT/US01/12747

22

BRIEF DESCRIPTION OF DRAWINGS

Figure 1 is an optical microscopic comparison of microfluidized fenofibrate with micronized fenofibrate and fenofibrate compositions prepared in the presence of starch.

5 Figure 2 is a comparison of the oral bioavailability of microparticles of fenofibrate prepared by microfluidization in the presence of a phospholipid stabilizing agent versus the oral bioavailability of micronized fenofibrate under fasting, low fat fed, and high fat fed conditions.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

10

The present invention provides an orally administered combination pharmaceutical composition comprising microparticles of solid fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance and a statin, wherein said microparticles are preferably prepared in the presence of said phospholipid surface active substance, and wherein a therapeutically effective amount of said composition provides a quantity of fenofibrate to a fasted human patient in need of treatment by fenofibrate that is greater than 80% of the quantity of fenofibrate provided by said amount to said patient when fed a high fat meal comprising at least 1000 calories 50 % of which are from fat.

15

The present invention also provides a dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is at least 80% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed a meal containing fat. The microparticles are preferably prepared in the presence of said phospholipid surface active substance.

20

The present invention also provides a dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is greater than 80% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat. The microparticles are preferably prepared in the presence of said phospholipid surface active substance.

25

The present invention also provides an oral dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically

30

35

WO 02/067901

PCT/US01/12747

23

effective quantity of fenofibrate active species into the blood of said patient when fasted that is between 85% and 115% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount into the blood of said patient when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat. The microparticles are preferably prepared in the presence of said phospholipid surface active substance.

5 The present invention also provides an oral dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is at least 85% of the
10 AUC quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat. The microparticles are preferably prepared in the presence of said phospholipid surface active substance.

The present invention also provides a dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface
15 active substance, wherein the microparticles of fenofibrate are prepared by a process comprising the steps of:

(a) mixing at high shear an admixture of fenofibrate and a phospholipid substance in an aqueous carrier in the absence of an organic solvent within a first temperature range at or above the melting point of fenofibrate to form a heated suspension wherein fenofibrate is molten;

20 (b) homogenizing said heated suspension in a first pressure range and within said first temperature range to form a heated homogenate containing fenofibrate;

(c) cooling said heated homogenate to a second temperature range below the melting temperature of fenofibrate to form a transiently stable cooled homogenate containing fenofibrate;

(d) applying a particle stabilizing energetic process to said cooled homogenate within a second
25 temperature range below the melting temperature of fenofibrate and in a second pressure range to form a cooled dispersion of small particles containing fenofibrate, and

(e) drying said cooled dispersion to form dried small particles containing fenofibrate.

In another aspect, this invention also provides a method of treatment of dyslipidemia and dyslipoproteinemia and related diseases in a patient comprising the administration to said patient of a
30 dosage form of the aforementioned pharmaceutical compositions comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate.

This invention also describes an orally administered combination pharmaceutical composition comprising microparticles of solid fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance and a statin, wherein said microparticles are prepared in the presence of said phospholipid
35 surface active substance and one or more excipients, and wherein a therapeutically effective amount of said composition provides a quantity of fenofibrate to a fasted human patient in need of treatment by

WO 02/067901

PCT/US01/12747

24

fenofibrate that is greater than 80% of the quantity of fenofibrate provided by said amount to said patient when fed a high fat meal comprising at least 1000 calories 50 % of which are from fat.

As used herein, a fasted patient is defined as a patient who has not eaten any food, i.e., who has fasted for at least 10 hours before the administration of a dosage form of this invention comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate stabilized by a phospholipid surface active substance and who does not eat any food and continues to fast for at least 4 hours after the administration of the dosage form. The dosage form is preferably administered with 180 ml of water during the fasting period, and water can be allowed ad libitum after 2 hours.

As used herein, a fed patient is defined as a patient who has fasted for at least 10 hours overnight and then has consumed an entire test meal within 30 minutes of first ingestion. The dosage form of this invention is administered with 180 ml of water within 5 minutes after completion of the meal. No food is then allowed for at least 4 hours post-dose. Water can be allowed ad libitum after 2 hours. A high fat test meal provides approximately 1000 calories to the patient of which approximately 50% of the caloric content is derived from fat content of the meal. A representative high fat high calorie test meal comprises 2 eggs fried in butter, 2 strips of bacon, 2 slices of toast with butter, 4 ounces of hash brown potatoes, and 8 ounces of whole milk to provide 150 protein calories, 250 carbohydrate calories, and 500 to 600 fat calories. High fat meals can be used in clinical bioequivalence and bioavailability studies of fenofibrate. High fat meals can promote increased absorption and uptake of fenofibrate.

The compositions and methods of this invention will find utility in treatment of patients suffering from hypercholesterolemia and related lipid disorders described herein. It should be recognized that the definitions of fasted and fed states are primarily for the purposes of clinical comparison with respect to this invention to other dosage forms known in the art. Patients will benefit from the compositions and methods of this invention if they are in the fasted state as defined above, in the fed state as defined above, and also in other fed states where the food consumed contains more or less than 1000 calories and/or more or less than 50% of caloric content derived from fat. Patients who will benefit from the compositions and methods of this invention will often be on a fat restricted diet, a calorie restricted diet, or both, and will naturally consume variable amounts of food from numerous sources at numerous different times of the day, from day to day. The definitions of fasted and fed above are not meant to limit the utility of this invention or to exclude patients in need of treatment by the compositions and methods of this invention.

In a clinical setting, the absence or substantial elimination of a food effect for fenofibrate can be concluded when the 90% confidence intervals for the ratio of the geometric means based on log-transformed data in clinical studies of fed and fasted treatments fall within 80% to 125% for AUC (area under the concentration time curve) and 70% to 143% for C_{max} (peak concentration). The presence of a food effect can be concluded when the 90% confidence intervals for the ratio of the geometric means

WO 02/067901

PCT/US01/12747

25

based on log-transformed data in clinical studies of fed and fasted treatments fall outside 80% to 125% for AUC and outside 70% to 143% for C_{max} .

As used herein, "small particle" refers to a particle or a distribution of particles having a diameter or an average diameter, respectively, of from nanometers to micrometers, preferably below 10 micrometers. Small particles are microparticles, as used herein, and also refer to solid particles of irregular, non-spherical or spherical shapes. Preferably the microparticles of this invention have a volume weighted mean particle size smaller than 10 micrometers, more preferably smaller than 5 micrometers, even more preferably smaller than 4 micrometers, even more preferably smaller than 3 micrometers, yet even more preferably smaller than 2 micrometers, yet even more preferably smaller than 1 micrometers, and in some aspects of this invention smaller than 0.5 micrometers.

By "dried" we mean having a water or moisture content greater than zero per cent and below 5% by weight, preferably below 4% by weight, more preferably below 3% by weight, and even more preferably below 2% by weight, and most preferably below 1% by weight. In preferred embodiments, the amount of water is between 0.1% and 3%, more preferably between 0.1% and 2%, and most preferably between 0.1% and 1% by weight. By "anhydrous" we mean have zero water content.

By "transiently stable" we mean that the small particles of the cooled homogenate remain as small particles in a dispersion of the aqueous carrier at substantially the size finally produced in the first homogenization step but for a relatively short period of time and not indefinitely. The period of time that a cooled homogenate remains transiently stable can vary from up to about one second to up to about 48 hours, and preferably from up to about 15 minutes to up to about 24 hours, and most preferably from up to about 6 hours to up to about 24 hours although the period of time can vary with many factors. Unless subsequently treated by a stabilizing energetic step, the transiently stable material can change. For example, as commonly seen in recrystallization of a crystalline substance from an organic solvent, the growth and precipitation of crystals can be induced or enhanced by the presence of seed crystals, by stirring of a cooled supersaturated solution of drug, and by scratching the internal surface of a vessel containing supersaturated dissolved drug below the level of the liquid thereby creating nucleation sites for crystallization. Such factors can affect the time of transient stability in the cooled homogenate of this invention, and such crystal growth is not desirable in the present invention. The transiently stable particles of the cooled homogenate can grow slightly in size (i.e., in average diameter) over the relatively short period of time by as much as 1000% of their original size or more from that size produced in the heated homogenization step, but preferably will remain at the size at which they were produced in the first homogenization step up to a size about 100% larger in diameter, and more preferably up to a size about 50% larger in diameter. After the relatively short period of time, the particles will undesirably continue to become larger such as by Ostwald ripening and crystallization. After the relatively short period of time, drug may also undesirably crystallize in the form of large particles from the suspension. The particles of the heated homogenate may also undesirably and

WO 02/067901

PCT/US01/12747

26

irreversibly agglomerate after the relatively short period of time. Additionally, after the relatively short period of time, the components of the formulation may undesirably phase separate from the aqueous carrier and precipitate and undesirably separate into components that contain largely drug and largely surface active substance unless a stabilizing energetic process is applied to the coed homogenate.

5 Examples of some suitable surface active substances that are useful in the hot melt microfluidization process described herein include: (a) natural surfactants such as casein, gelatin, tragacanth, waxes, enteric resins, paraffin, acacia, gelatin, cholesterol esters, phospholipids, and triglycerides, (b) nonionic surfactants such as polyoxyethylene fatty alcohol ethers, sorbitan fatty acid
10 esters, polyoxyethylene fatty acid esters, sorbitan esters, glycerol monostearate, polyethylene glycols, cetyl alcohol, cetostearyl alcohol, stearyl alcohol, poloxamers, poloxamines, methylcellulose, hydroxycellulose, hydroxy propylcellulose, hydroxy propylmethylcellulose, noncrystalline cellulose, polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, and synthetic phospholipids, natural gums (c) anionic surfactants such as potassium laurate, triethanolamine stearate, sodium lauryl sulfate, alkyl
15 polyoxyethylene sulfates, sodium alginate, dioctyl sodium sulfosuccinate, negatively charged phospholipids (phosphatidyl glycerol, phosphatidyl inositol, phosphatidylserine, phosphatidic acid and their salts), and negatively charged glyceryl esters, sodium carboxymethylcellulose, and calcium carboxymethylcellulose, (d) cationic surfactants such as quaternary ammonium compounds, benzalkonium
20 chloride, cetyltrimethylammonium bromide, chitosans and lauryldimethylbenzylammonium chloride, (e) colloidal clays such as bentonite and veegum. A detailed description of these surfactants may be found in Remington's Pharmaceutical Sciences, and Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman et al, 1986.

More specifically, examples of suitable surface active substances include one or combination of the following: poloxamers, such as PluronicTM F68, F108 and F127, which are block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide available from BASF, and poloxamines, such as TetronicTM 908
25 (T908), which is a tetrafunctional block copolymer derived from sequential addition of ethylene oxide and propylene oxide to ethylene-diamine available from BASF, TritonTM X-200, which is an alkyl aryl polyether sulfonate, available from Rohm and Haas. Tween 20, 40, 60 and 80, which are polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, available from ICI Speciality Chemicals, CarbowaxTM 3550 and 934, which are polyethylene glycols available from Union Carbide, hydroxypropylmethylcellulose,
30 dimyristoyl phosphatidylglycerol sodium salt, sodium dodecylsulfate, sodium deoxycholate, and cetyltrimethylammonium bromide.

Preferred surface active substances are phospholipid surface active substances. By phospholipid surface active substances or phospholipid surface active agents is meant a single phospholipid or a mixture of two or more phospholipids, for example a mixture of two or a mixture of three or a mixture
35 of four or a mixture of five or a mixture of from six to about ten phospholipids. Suitable phospholipids include saturated phospholipids; unsaturated phospholipids; naturally derived phospholipids; synthetic

WO 02/067901

PCT/US01/12747

27

phospholipids and semisynthetic phospholipids; animal and plant phospholipids; egg phospholipids; soya bean phospholipids; corn phospholipids; wheat germ, flax, cotton, and sunflower seed phospholipids; milk fat phospholipids; purified phospholipids from these and other natural sources; glycerophospholipids; sphingophospholipids; phosphatides; phospholipids containing fatty acid esters including palmitate, stearate, oleate, linoleate, and arachidonate which esters can be mixtures and mixtures of isomers in the phospholipids; phospholipids composed of fatty acids containing one or more than one double bonds such as dioleoyl phosphatidylcholine and egg phosphatidylcholine that are not stable as powders but are hygroscopic and can absorb moisture and become gummy; phospholipids composed of saturated fatty acids that are stable as powders and are relatively less amenable to absorption of moisture; phosphatidylserines; phosphatidylcholines; phosphatidylethanolamines; phosphatidylinositols; phosphatidylglycerols such as dimyristoyl phosphatidylglycerol, L- α -dimyristoyl phosphatidylglycerol also known as 1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phospho(α -1-glycerol) and also known as DMPG; phosphatidic acid; hydrogenated natural phospholipids; and commercially available saturated and unsaturated phospholipids such as those available from Avanti Polar Lipids, Inc. of Alabaster, Alabama, USA. In the absence of an internal counterion in the phospholipid, a preferred counterion is a monovalent cation such as sodium ion. The phospholipid may be salted or desalted, hydrogenated, or partially hydrogenated. The phospholipid surface active substance can be a mixture of these phospholipids.

Preferred phospholipids include Lipoid E80, Lipoid EPC, Lipoid SPC, DMPG, Phospholipon 100H, a hydrogenated soybean phosphatidylcholine, Phospholipon 90H, Lipoid SPC-3, egg phospholipid, purified egg phospholipid, and mixtures thereof. A currently most preferred phospholipid is Lipoid E80.

The concentration of surface active substance added to the formulations prepared according to this invention can be present in the range of 0.1 to 50%, preferably 0.2 to 20%, and more preferably 0.4 to 15%. A currently preferred level of Lipoid E80 is from about 0.4 % to 15%, more preferably from about 0.5% to about 10%, and most preferably from 2 to 5%.

In a preferred aspect, a process is provided for the preparation of small particles containing fenofibrate and a phospholipid surface stabilizing substance which comprises the steps of (a) mixing at high shear an admixture of the poorly water-soluble drug and a phospholipid substance in an aqueous carrier in the absence of an organic solvent and optionally in the presence of one or more than one surface active substances within a first temperature range at or above the melting point of the drug to form a heated suspension containing the drug, then (b) homogenizing said heated suspension in a first pressure range and within said first temperature range to form a heated homogenate containing the drug, then (c) cooling said heated homogenate to a second temperature range below the melting temperature of the drug to form a transiently stable cooled homogenate containing the drug, then (d) applying a particle stabilizing energetic process to said cooled homogenate within a second temperature

WO 02/067901

PCT/US01/12747

28

range and in a second pressure range to form a cooled dispersion of stabilized small particles containing the drug, and then (e) optionally drying the cooled dispersion to form dried small particles containing the drug. A statin can be added at any of the above steps, but is preferably added at some point after cooling of the heated homogenate.

5 In a specific aspect, the present invention is directed to a composition and a process for the preparation of microparticles of fenofibrate, which small particles are used to prepare an orally administered pharmaceutical composition comprising said microparticles of solid fenofibrate and a statin that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein said microparticles are prepared in the presence of said phospholipid surface active substance, and wherein a therapeutically
10 effective amount of said composition provides a quantity of fenofibrate to a fasted human patient in need of treatment that is greater than 80% of the quantity of fenofibrate provided by said amount to said patient when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat.

The process comprises the steps of (a) mixing at high shear an admixture of the poorly water-soluble drug fenofibrate and a phospholipid substance in an aqueous carrier in the absence of an organic
15 solvent and optionally in the presence of one or more than one surface active substances within a first temperature range at or above the melting point of the drug to form a heated suspension containing the drug, then (b) homogenizing said heated suspension in a first pressure range and within said first temperature range to form a heated homogenate containing the drug, then (c) cooling said heated homogenate to a second temperature range below the melting temperature of the drug to form a
20 transiently stable cooled homogenate containing the drug, then (d) adding a desired amount of a statin to the cooled homogenate, then (e) applying a particle stabilizing energetic process to said cooled homogenate within a second temperature range and in a second pressure range to form a cooled dispersion of stabilized small particles containing both drugs, and then (f) optionally drying the cooled dispersion to form dried matrix containing both drugs.

25 An admixture of a poorly water-soluble fibrate and a surface active substance such as a phospholipid substance can be prepared by adding a surface active substance and the poorly water-soluble fibrate to an aqueous carrier and then mixing at high shear, for example for up to 30 minutes at a shear rate of up to 10,000 rpm. As an example, an admixture of fenofibrate and a phospholipid substance can be prepared by adding a phospholipid substance and fenofibrate to an aqueous carrier and
30 then mixing the admixture at high shear for up to 30 minutes at a shear rate of up to 10,000 rpm. Preferably the fenofibrate used to form the admixture is in the form of a powder or small crystals or small pieces that are less than about 5 mm in diameter to facilitate mixing. Larger sized crystals or masses of drug can be milled to about 5 mm or smaller before forming the admixture used in this invention to facilitate mixing.

35 Suitable aqueous carriers include water, sterile water, water for injection, and buffered water such as phosphate buffered water. The pH of the buffer can be in the range of from 4 to 10, preferably

WO 02/067901

PCT/US01/12747

29

from 7 to 9, and most preferably from 7.5 to 8.5. A preferred aqueous carrier is 0.01 to 10 mM sodium phosphate buffer. The pH of the carrier is preferably established at room temperature before mixing with the phospholipid substance and the poorly water-soluble drug and before heating to a first temperature. The pH may be adjusted by addition of an acid or base such as HCl or NaOH to a solution of a phosphate salt. Preferably the aqueous carrier contains no dissolved oxygen. A currently most preferred aqueous carrier is 10 mM phosphate buffer. Optionally, one or more carbohydrates or bulking agents can be added to the aqueous carrier. Preferred carbohydrates and bulking agents include monosaccharides, disaccharides, trisaccharides, and sugars such as sucrose, raffinose, lactose, mannitol, sorbitol, trehalose, glycerol, dextrose, fructose, a pentose, a hexose, xylitol, and mixtures thereof. Most preferred carbohydrates and bulking agents include sucrose, raffinose, sorbitol, trehalose, and mixtures thereof. Concentrations of the carbohydrates can range from about 5% to about 40%, preferably about 10% to about 30%.

When raffinose is used in the compositions of this invention, it is preferably used together with sucrose with the ratio of sucrose to raffinose in the range of about 1:1 to about 500:1, more preferably in the range from 10:1 to 100:1.

In one aspect, the aqueous carrier can initially be at a temperature between about 4 °C to about 100 °C, preferably between 20 °C and 90 °C, and more preferably between 20 °C and 50 °C. This is particularly useful for fenofibrate. The aqueous carrier can be heated to the desired first temperature range before or after the addition of the admixture.

In another aspect, the aqueous carrier can be heated to a temperature higher than 100 °C, for example superheated up to 275 °C. In this case, the aqueous carrier can be contained in a closed vessel or apparatus at a pressure higher than ambient pressure. The superheated aqueous carrier and the admixture can be contained in a pressurized closed system such as a stainless steel vessel in which high speed shear can be applied. The vessel is preferably connected through suitable piping and valves to a heated homogenization apparatus which further comprises a reservoir and optionally a return pipe that can carry homogenate from the homogenizer back to the vessel if used in a continuous or batch-wise mode. The vapor pressure of water at 100°C is approximately 14.7 psi and it rises as the temperature is increased. For example, at 120 °C the vapor pressure of water is approximately 28.8 psi; at 140 °C it is approximately 52.4 psi; at 160 °C it is approximately 89.6 psi; at 180 °C it is approximately 145.4 psi; at 200 °C it is approximately 225.5 psi; at 220 °C it is approximately 337 psi; at 240 °C it is approximately 486 psi; at 260 °C it is approximately 680 psi; and at 275 °C it is approximately 863 psi. A closed system useful in this invention can safely contain the heated components of this invention at least at these and higher pressures and temperatures and used to provide small particles of poorly water-soluble drug according to this invention.

After the poorly water-soluble drug and surface active substance such as fenofibrate and a phospholipid substance are added to the aqueous carrier, the admixture can then be heated if not already

WO 02/067901

PCT/US01/12747

30

so, preferably in the absence of oxygen such as under a nitrogen or argon atmosphere, until the temperature rises to a first temperature range that is at or above the melting point of the drug. In the case of fenofibrate the admixture in the aqueous carrier can be heated to between 79 °C (the reported lowest melting point of fenofibrate) and 99 °C, preferably between 79 °C and 95 °C, and most preferably between 80 °C and 90 °C. In general it is preferred that the temperature is at or up to about 20 °C above the melting point of the drug. Thus, the preferred first temperature range is in general from the melting point of the drug to about 20 °C above the melting point of the drug. The aqueous carrier can be heated to the first temperature range before or after the addition of the drug and the surface active substance. The admixture is maintained at the first temperature range while high shear mixing is applied. The admixture when thus prepared comprises a crude emulsion of melted drug and surface active substance in the heated aqueous carrier.

During the heating of the admixture, high shear mixing is applied. Suitable shear is derived for example from propeller-containing mixers, homogenizers, blenders, sonicators or other devices capable of producing a heated suspension. Suitable shear rates can range between 500 to 10,000 rpm, preferably 2,000 to 5,000 rpm. High shear mixing can be continued for up to 30 minutes or even longer if needed to form a heated suspension containing the drug. High shear mixing of the admixture when the temperature is below the melting point of the drug provides a suspension of the admixture in the aqueous carrier, and such suspension is useful as an antecedent to the heated suspension that is produced when the temperature is increased to or above the melting point of the drug. Continued application of high shear mixing or application of more vigorous or ultra-high shear mixing when the temperature is above the melting point of the drug can produce a heated homogenate of the admixture in the aqueous carrier. When the temperature is above the melting point of the drug, the heated suspension is a suspension of melted drug and surface active substance in the aqueous carrier. In one aspect, the heated suspension is an emulsion of melted drug and surface active substance in the aqueous carrier. High shear mixing and ultra-high shear mixing can be produced by the input of mechanical energy for example using a mechanical mixer or stirrer or mill configured with a mixing blade or propeller that can induce efficient mixing and particle size reduction through high shear turbulence, turbulent eddies, transfer of high fluid kinetic energy, high energy dissipation, pressure induced cavitation, and similar known mechanisms of homogenization.

In one aspect, devices useful in the preparation of a heated suspension of this invention can be employed in the preparation of the heated homogenate of this invention if sufficient energy is transferred to the particles of the heated suspension to produce a heated homogenate. In this case, heating of the admixture to form a heated suspension and then homogenization of the heated suspension to form a heated homogenate can be done as a continuous step combining step (a) and step (b) into a single step wherein a heated suspension is formed and then converted into a heated homogenate without

WO 02/067901

PCT/US01/12747

31

substantial change in apparatus or without substantial increase in energy applied to the heated admixture formulation.

As used herein, homogenization refers to the creation of a homogenate or uniform distribution of small particles containing drug in an aqueous carrier as a result of an energetic process being applied to an antecedent composition such as a mixture, admixture, blend, emulsion, suspension, dispersion or other composition of solids or solid particles or liquids or liquid particles or droplets comprising drug and one or more than one surface active substance in an aqueous carrier wherein the homogenate and the small particles produced are at least transiently stable toward phase separation into larger particles or droplets or non-uniform solid or liquid domains. Homogenization, particularly with respect to the formation of a heated suspension and a heated homogenate, can be achieved by input of mechanical energy such as by high shear mixing, ultra high shear mixing, high speed blending, microfluidization, and milling such as by dispersion milling, ball milling, attrition milling, vibrator milling, and media milling, or by application of sonic energy in the form of sonication. Preferably in the case of a mill being used in this process wherein the mill contains media or grinding media, such media is removed in a filtration or other suitable separation process to provide homogenized compositions of this invention. Homogenization is preferably achieved by passing an antecedent composition under high pressure, for example under more than 1000 psi, through a tiny orifice which can result in a decrease in the average diameter and an increase in the number and surface area of particles or droplets in the antecedent composition and produce small particles. A preferred homogenization method comprises passing an antecedent composition under high pressure through a tiny orifice and includes microfluidization, particularly with respect to homogenization to prepare a cooled dispersion of this invention.

The drug can be added to the aqueous carrier as a solid. Preferably for example the drug such as fenofibrate can be added in the form of particles ranging in size up to about 10 mm such as milled or micronized particles or powders. Milled particles can be obtained for example by air jet milling of bulk powdered or crystalline fenofibrate. The drug can also be added to the aqueous carrier as a molten material, i.e., heated at or above its melting point, preferably at the melting point of the drug to about 20 °C above the melting point of the drug but at a temperature less than its decomposition point. For fenofibrate the preferred temperature can be from about 80 °C, the melting point of the drug, to about 100 °C although temperatures up to the decomposition point of the drug are also suitable.

The concentration of the surface active substance in the aqueous carrier can vary between 0.1% w/w and 90% w/w, preferably between 0.1% w/w and 50% w/w, and more preferably between 0.2% and 20%, and most preferably between 0.5% to 10% w/w. The concentration of the drug such as fenofibrate in the aqueous carrier can vary between 0.1% w/w and 90% w/w, preferably between 0.5% w/w and 50% w/w, and more preferably between 1% and 20% w/w. For example, in one aspect a currently preferred composition comprises 3% to 10% of a phospholipid substance as a surface active substance and 14% of the poorly water-soluble drug fenofibrate in 10 mM phosphate buffer at pH 8 as

WO 02/067901

PCT/US01/12747

32

an aqueous carrier. In another aspect, a currently preferred composition comprises about 0.5% of a phospholipid substance as a surface active substance and about 10 to 14% of fenofibrate.

The surface active substance can be added to the aqueous carrier at any temperature below its decomposition point. When used as a mixture of surface active substances, the individual components can be added separately to the aqueous carrier or combined as mixtures before addition. The surface active substance can be added together with the drug, for example with fenofibrate or separately to the aqueous carrier.

The admixture of the drug, for example fenofibrate, and a surface active substance such as a phospholipid substance in an aqueous carrier is heated to a first temperature range during the application of a high shear mixing to produce a heated suspension containing the drug.

The heated suspension containing the drug is then homogenized at the first temperature range to form a heated homogenate. The first temperature range is maintained during this homogenization to ensure that the drug is maintained in a molten state. For fenofibrate, the first temperature range is preferably from 80 °C to 100 °C and more preferably from 80 °C to 90 °C provided that fenofibrate remains molten.

Homogenization of the heated suspension containing the drug can be carried out in equipment suitable for that process. Useful equipment includes commercially available high pressure homogenization equipment such as APV Gaulin M15, Avestin Emulsiflex C5 or C50, and MFIC Microfluidizer M110EH and other commercially available microfluidizers and commercially available microfluidizers modified to accommodate heat exchangers and temperature monitoring devices and piping and valves to carry heated suspensions or emulsions. The microfluidizers can be heated to the first temperature range, for example by use of electrical resistance, heated air bath, or heated fluid bath such as a water or silicone oil bath heated to the first temperature range that is at or above the melting point of the drug.

Homogenization of the heated suspension containing the drug is done at a first pressure range in the homogenization chamber of a heated homogenization apparatus while the drug is maintained in its molten state. The first pressure range can be from 2,000 psi to 30,000 psi, preferably about 5,000 psi to 20,000 psi, and more preferably from about 3,000 psi to about 10,000 psi.

The heated suspension containing the drug can be processed into the homogenization chamber of the homogenization apparatus by gravity feed from a heated and optionally stirred reservoir or by aid of a pump, for example a peristaltic pump, from a reservoir heated to the first temperature range through the heated homogenization chamber of the heated homogenizer and thence into a heated receiving vessel heated to the first temperature range in such a manner as to ensure the entire fluid volume of the heated suspension is subjected to discrete homogenization resulting in a homogeneous suspension of heated submicron or micron molten particles. In one aspect of this invention, between each homogenization pass the processed heated suspension is returned batch-wise from the heated

WO 02/067901

PCT/US01/12747

33

receiving vessel back into the heated reservoir such as by means of a pump or by pouring, and the heated homogenization step is repeated. In another aspect, the processed heated suspension is fed directly back into the heated reservoir in a continuous process. If the aqueous carrier is heated above 100 °C, the system is contained as a closed system under pressure during the feeding of the admixture to the homogenization apparatus and during the return of the homogenized or partially or not-completely homogenized heated suspension to the heated reservoir. If the initial volume of the heated suspension before homogenization is defined as a volume pass, then the number of volume passes made through the homogenizer in this manner can range from one to about 20, preferably from one to ten, more preferably from 2 to 8, and most preferably from 4 to 7 to produce a heated homogenate that is initially at the first temperature range at or above the melting point of the drug. A preferred drug in this process is fenofibrate which has a preferred first temperature range of from 80 °C to about 100 °C and more preferred from 80 °C to about 90 °C.

While it is not known with certainty, it is appreciated that forcing a drug and a surface active substance such as a phospholipid under conditions of elevated pressure and temperature through a microfluidizing chamber can cause transient gradients in temperature, the microfluidization process being exothermic and causing a rise in the temperature of the processed suspension of particles or emulsions during particle size reduction. While the transient rise in temperature is usually controlled by a temperature regulating device such as a heat exchanger, it is possible that transient concentration gradients of poorly water-soluble drug and stabilizer are established or continue to exist in the rapidly moving non-equilibrium state of the microfluidizer. Water insoluble or poorly soluble components of the formulation (e.g., fenofibrate and phospholipid) may be forced into solution temporarily, perhaps at a molecular level thereby creating a supersaturated or molecularly distorted environment which if left undisturbed will subsequently achieve equilibrium again. It is postulated that transient concentration gradients may be established in the microfluidization process wherein molecules of drug and stabilizer are forced into an aqueous environment to give a transiently stable but novel composition and non-equilibrium condition. It is expected that this novel composition will not be achieved if the microfluidization is carried out on solid fenofibrate at a lower temperature, and a different composition will obtain in that case.

We have found that this heated homogenate can be cooled to a transiently stable or metastable cooled homogenate. By metastable stable we mean that upon agitation or long-term standing the transiently stable particles of the cooled homogenate will convert to larger particles of crystallized or precipitated drug and can demonstrate phase separation of components of the homogenate from the aqueous carrier. For example, under these conditions fenofibrate forms a transiently stable or metastable cooled homogenate that on standing or application of manual agitation such as shaking or stirring produces larger crystals. However, we have surprisingly found that the lifetime of the transiently stable particles of the cooled homogenate can be moderately extended by control of cooling

WO 02/067901

PCT/US01/12747

34

conditions. Additional prolonged stability of the small particles can be obtained by subsequent homogenization at a second temperature range that is below the melting point of the drug. We have also found that the total number of homogenization volume passes used in the heated and cooled homogenization processes of this invention is substantially fewer than the number of volume passes
5 needed to produce an approximately comparable drug suspension starting from the powdered or micronized drug that was used to prepare the admixture in this invention but homogenized while the drug was maintained entirely in the solid state according to prior art methods.

In one aspect the average particle size of the heated homogenate can be measured using a laser light diffraction based instrument such as a Malvern Mastersizer Microplus and shown to be less than one
10 micrometer. However, if an attempt is made to collect and keep the heated homogenate in a receiving vessel that is not preheated to the first temperature, a poorly water-soluble drug such as fenofibrate immediately precipitates from the heated homogenate as a solid, and in the case of fenofibrate as crystals. This is very likely related to agitation of the transiently stable dispersion.

In the case of fenofibrate, microscopic examination of a heated homogenate shows it to be
15 comprised of small and non-crystalline particles in suspension, but there is a tendency for fenofibrate to crystallize out on the microscope slide. This rapid crystallization is also seen if the heated homogenate is collected in a receiver at ambient temperature.

A transiently stable or metastable cooled homogenate can be obtained from a heated homogenate derived from an admixture of drug and a surface active substance such as a phospholipid
20 substance in an aqueous carrier by rapidly cooling the heated homogenate under non-agitating conditions from a first temperature range at or above the melting temperature of the drug to a second temperature range below the melting point of the drug, preferably to the range of 1 °C to about 20 °C. In some cases, depending on how readily the drug crystallizes, under non-stirred conditions the cooled homogenate can retain small non-crystalline particles very similar to those detected initially in the
25 heated homogenate. Optionally, the heated homogenate can be held at the first temperature range that is above the melting point of the drug, for a holding time before the onset of cooling to the second temperature range. Agitation during the holding period above the melting point of the drug does not effect crystallization of the drug. However, agitation such as by stirring of the cooled homogenate can induce growth in particle size and crystallization and precipitation of drug.

In particular, in the case of fenofibrate we have found that a transiently stable or metastable
30 cooled homogenate can be obtained from a heated homogenate derived from an admixture of fenofibrate and a phospholipid substance in an aqueous carrier by rapidly cooling the heated homogenate under non-agitating conditions from a first temperature range at or above the melting temperature of fenofibrate to a second temperature range below the melting point of fenofibrate,
35 preferably to the range of 1 °C to about 40 °C, more preferably from about 4 °C to about 40 °C and fenofibrate is not molten. Under non-stirred conditions the cooled homogenate retains small non-

WO 02/067901

PCT/US01/12747

35

crystalline particles very similar to those detected initially in the heated homogenate. Optionally, the heated homogenate can be held at the first temperature range, for example at 80 °C to 90 °C, for a holding time before the onset of cooling to the second temperature range. Agitation during the holding period does not effect crystallization of the fenofibrate.

5 To determine a minimum holding time at 80 to 90 °C before the induction of cooling for a fenofibrate-containing heated homogenate, the holding time was varied at 15 minute intervals from 0 to 60 minutes and a cooling period in a bath held at 5°C was kept constant at 30 minutes after the onset of cooling. In these experiments we find that particle mean diameters of the cooled homogenate are similar under all conditions studied. Thus, samples of freshly prepared heated homogenate can be held
10 at a first temperature range for a holding period or they can be immediately cooled to a second temperature range after completion of the first homogenization step.

A number of cooling methods can be applied to the heated homogenate containing a poorly water-soluble drug to cool it from the first temperature range at or above the melting point of the drug to a temperature below the melting point of the drug to form a cooled homogenate. Examples of
15 several methods are listed and illustrated with respect to fenofibrate as follows.

Method 1: slow cooling in ambient air optionally in a closed vessel that excludes oxygen and air by allowing the heated homogenate to stand unagitated and to cool from above the melting point of the drug to ambient room temperature;

Method 2: slow unagitated cooling from above the melting point of the drug which for
20 fenofibrate is about 85 °C in a water bath at ambient temperature which is approximately 15 °C to 20 °C;

Method 3: slow stepwise cooling at 1 degree Centigrade per minute in a stirred oil bath from above the melting point of the drug to ambient temperature;

Method 4: slow stepwise cooling from above the melting point of the drug to about 20 °C
25 below the melting point of the drug which for fenofibrate is from about 85 °C down to 65 °C, followed by cooling to 4 °C in an isothermally cooled 4 °C water bath;

Method 5: fast cooling in an isothermally cooled 4 °C water bath;

Method 6: slow stepwise cooling from above the melting point of the drug to about 40 °C
30 below the melting point of the drug which for fenofibrate is from about 85 °C to about 40 °C at the rate of 1 Centigrade degree per minute.

For cooling from temperatures initially above 100 °C the heated homogenate is maintained in a pressurized vessel. After cooling, the pressure can then be optionally adjusted to ambient without agitation of the contents of the vessel typically by means of a valve that permits pressure equalization to ambient pressure conditions. Preferably an inert atmosphere such as a nitrogen or argon atmosphere is
35 maintained in contact with the formulations of this invention.

WO 02/067901

PCT/US01/12747

36

The effect of stirring during the cooling phase was examined for fenofibrate as an example. In some studies, samples were left unagitated while others were stirred magnetically at 250 rpm using Teflon-coated magnetic stirring bars during cooling methods. Additionally, in some experiments, heated homogenate was diluted ten fold with additional aqueous carrier that had been heated to the first temperature, the diluted heated homogenate was then swirled to evenly distribute the added aqueous carrier, and then the diluted heated homogenate was cooled.

Particle size determinations were carried out using a Malvern Microplus Mastersizer. Samples were examined at two to three hours after the initiation of cooling. Results are reported as volume weighted averages or $D(4,3)$. Samples were also examined microscopically under bright polarized light using both in-phase and out-of-phase modes. In-phase light allowed determination of the primary particle size and the detection of aggregates. Out-of-phase examination gave an indication of the amount of crystals formed in the composition. Morphologically small crystalline particles of fenofibrate were easily distinguished from large fenofibrate crystals.

When 3 % Lipoid E80 (also sometimes referred to as E80 herein below) was used as a phospholipid substance in a single pass homogenization preparation of a heated homogenate containing 10 % fenofibrate, little difference was observed in the particle characteristics when cooled by either method 1 or 2 (average particle size at 3 hours was 2.42 and 2.96 micrometers, respectively). The particles were initially non-crystalline, spherical and submicron but crystals appeared within 3 hours. In contrast, when 3 % Lipoid E80 was used as a phospholipid substance in a two pass homogenization preparation of a heated homogenate containing 10 % fenofibrate, a smaller particle size was unexpectedly observed when a sample was cooled by method 1 versus when a sample was cooled by method 2 (0.56 and 1.64 micrometers, respectively after 3 hours of cooling). This difference was different from that seen in heated homogenates prepared with saturated lipids such as phospholipon 100H (also sometimes referred to as 100H herein below) and phospholipon 90H (also sometimes referred to as 90H herein below) when processed for two passes. In these formulations, the particle size at 2 to 3 hours after initiation of cooling was significantly higher than that seen using Lipoid E80. For heated homogenates prepared using 3% phospholipon 100H in two passes and cooled for 3 hours according to methods 1 and 2, the average particle sizes were 14.72 and 10.31 micrometers, respectively. For heated homogenates prepared using 3% phospholipon 90H in two passes and cooled for 2 hours according to methods 1 and 2, the average particle sizes were 6.07 and 5.23 micrometers, respectively. Microscopically the cooled homogenates containing phospholipon 100H and phospholipon 90H consisted of particle aggregates with crystals appearing over time. Aggregates were not typically seen in Lipoid E80 formulations but crystal growth occurred over time.

It was unexpectedly found that increasing the cooling rate in the absence of agitation produced cooled homogenates that maintained small particles containing the poorly water-soluble drug fenofibrate to a greater degree than those produced by slow cooling methods. This was especially true

WO 02/067901

PCT/US01/12747

37

when Lipoid E80 was used as the phospholipid substance. For example, when a sample of heated homogenate prepared from 3% Lipoid E80 as the surface active substance and 10% fenofibrate in two homogenization passes was cooled by method 5 (fast cooling) and compared to a cooled sample of heated homogenate of the same composition cooled according to methods 1 or 2 (slow cooling), the particle size at 3 hours for fast cooling was 0.63 micrometers versus 0.76 micrometers for slow cooling.

For non-stirred samples, minimal particle size increases can be observed in all cooling methods while under stirred conditions substantial crystallization or precipitation or agglomeration of poorly water-soluble drug can be observed. For example, for non-stirred samples containing fenofibrate, minimal particle size increases were observed in all cooling methods. In contrast, under stirred conditions substantial crystallization of fenofibrate was observed for all cooling methods. For sample cooled in a slow step process, crystal growth occurred at temperatures lower than about 20 °C below the melting point of the drug, i.e., for fenofibrate below about 60 °C.

It can be seen that energy imparted to the cooled homogenate by mechanical stirring for example using a stirring bar or spatula is not sufficient to impart stability to the particles of the cooled homogenate. To be effective, a particle stabilizing energetic process must impart sufficient energy to the particles of the cooled homogenate to convert them from a transiently stable homogenate into a longer lived dispersion of particles. Otherwise, undesirably large particles will be produced from the transiently stable cooled homogenate. Preferred particle stabilizing energetic processes include sonication, homogenization and microfluidization. A most preferred particle stabilizing energetic process is homogenization. It is believed that enough energy must be applied to the particles to modify some aspect of the particle composition which, while currently unknown, may be related to further reduction in particle size in the presence of a surface active substance or reorganization of drug and/or surface active substance molecules at or on the surface of the particle, or other phenomena.

Oral formulations of fenofibrate microparticles stabilized by phospholipid surface active substance and prepared by homogenization or microfluidization or hot melt homogenization or sonication provide unexpected reduction in food effect on the uptake of fenofibrate between fasted and fed conditions.

Diluting the heated homogenate ten fold with additional heated aqueous carrier was found unexpectedly to have a beneficial effect on the size of particles when cooled. Results for fenofibrate as an example are displayed in Table 1. Attention is drawn to the bottom two rows of Table 1 which show that the particle size of diluted suspension of fenofibrate is smaller than that of undiluted suspension

Table 1. Effect of dilution with aqueous carrier on cooled particle sizes in micrometers of heated homogenate containing 10% fenofibrate and 3% phospholipid						
Phospholipid	E80	E80	100H	100H	90H	90H

WO 02/067901

PCT/US01/12747

38

(one pass)						
Cooling method (time of cooling)	1 (3h)	2 (3h)	1 (3h)	2 (3h)	1 (2h)	2 (2h)
Undiluted average particle size	2.42	2.96	11.46	9.71	4.83	4.12
Diluted average particle size	1.84	1.69	3.29	3.77	2.17	2.73

Cooled homogenate having average particle size of less than 1 micrometer can usually be achieved by subjecting the heated homogenate containing melted drug to multiple homogenization passes prior to rapid cooling. The effect of multiple homogenization is to produce smaller particles, but the size reducing effect is non-linear and shows decreasing rates of return, i.e., the average particle size decreases non-linearly with an increasing number of passes.

In the case of fenofibrate, it was also found that increasing the number of heated homogenization passes from one to two followed by cooling produced a cooled homogenate with smaller particle size with Lipoid E80 but not with Phospholipon 100H or Phospholipon 90H. For example, at 3 hours after cooling, a cooled homogenate sample containing fenofibrate prepared according to method 1 had a particle size of 0.56 micrometers when the antecedent heated homogenate had been subjected to two passes of homogenization compared to a particle size of 2.42 micrometers when the antecedent heated homogenate had been subjected to one homogenization pass. When a heated homogenate had been subjected to 10 homogenization passes, the cooled homogenate had a particle size of 0.29 micrometers.

It was generally found that cooled homogenate having particle size of about 0.3 micrometers could be achieved from heated homogenate that had been subjected to at least 5 homogenization passes. Additional homogenization produced smaller particles, but at decreasing rates per volume pass. For examples, particles as small as 0.1 micrometers can be achieved under homogenization conditions. Results for one and two homogenization volume passes as a function of phospholipid are displayed in

Table 2.

Table 2. Difference between one and two heated homogenization passes on cooled particle sizes in micrometers of heated homogenates containing 10% fenofibrate and 3% phospholipid						
Phospholipid	E80	E80	100H	100H	90H	90H
Cooling method (time of cooling)	1 (3h)	2 (3h)	1 (3h)	2 (3h)	1 (2h)	2 (2h)
One pass average particle size	2.42	2.96	11.46	9.71	4.83	4.12
Two pass average particle size	0.56	1.64	14.72	10.31	6.07	5.23

WO 02/067901

PCT/US01/12747

39

We have also found that the pass dependent particle size of the cooled homogenate can be a function of the ratio of the concentration of surface active substance to drug. For example, a heated homogenate prepared using 3 % Lipoid E80 as the surface active substance and 10 % fenofibrate as the drug and subjected to 10 homogenization passes produced a cooled homogenate by method 6 that had a particle size of 0.35 micrometers while a heated homogenate prepared using 10 % Lipoid E80 as the surface active substance and 10 % fenofibrate as the drug and subjected to 10 homogenization passes produced a cooled homogenate by method 6 that had a particle size of 1.3 micrometers.

Furthermore, when a heated homogenate was prepared using 3 % Phospholipon 100H as the surface active substance and 10 % fenofibrate as the drug, subjected to 10 homogenization passes and cooled, a cooled homogenate was produced by method 5 that had a particle size of 1.45 micrometers. In comparison, when a heated homogenate was prepared using 3 % Lipoid E80 as the surface active substance and 10 % fenofibrate as the drug, subjected to 10 homogenization passes and cooled, a cooled homogenate was produced that had a particle size of 1.3 micrometers.

Fast cooling of heated homogenates in a 4 °C bath under non-stirred conditions produces cooled homogenates with minimum change in morphology and particle size from that observed in the heated homogenates prior to cooling. For example, we have discovered that fast cooling of heated homogenates containing a phospholipid as the surface active substance and fenofibrate as the drug in a 4 °C bath under non-stirred conditions produced non-crystalline cooled homogenates with minimum change in morphology and particle size from that observed in the heated homogenates prior to cooling. When samples of heated homogenate were held at 80 °C for up to one hour and then cooled to form cooled homogenates that were held for 30 minutes at 5 °C, no differences in particle size could be detected as a function of the time the heated homogenate was held at 80 °C before cooling. For optimum processing speed, freshly prepared samples of heated homogenate can be cooled from the first temperature range to a second temperature range immediately after an adequate number of homogenization passes such as five passes of heated homogenization to provide cooled homogenates. However, cooled homogenates thus prepared appear to be transiently stable or metastable toward formation of crystals of drug that can grow larger and precipitate from the suspension of the cooled homogenate if allowed to stand. The formation of larger particles and crystals is enhanced if the cooled homogenate is disturbed such as by stirring or shaking.

Preferably, the average particle size of the microparticles of fenofibrate stabilized with phospholipid is less than 10 microns, more preferably less than 5 microns, even more preferably less than 4 microns, yet even more preferably less than 3 microns, yet even more preferably less than 2 microns, and most preferably less than 1 micron. Microparticles that are less than about 0.5 microns are especially preferred.

In another aspect of this invention, bulking agents or bulking agent excipients (i.e., pharmaceutically acceptable excipients including those used in currently available formulations of

WO 02/067901

PCT/US01/12747

40

fibrates alone and of statins alone) can be added as solids or in solutions of aqueous carrier at steps in the current procedure. Preferably soluble sugars can be added to the admixture of drug and a surface active substance in an aqueous carrier in the process of this invention.

A bulking agent is herein defined as a compound, usually a pharmaceutically acceptable
5 excipient, useful in assisting redispersion of dried small particles back into a suspension such as an aqueous suspension. Suitable bulking agents include hydroxyl-containing, hydrophilic, relatively low molecular weight (less than 50,000) compounds such as sugars, including monosaccharides, disaccharides, trisaccharides, sucrose, raffinose, lactose, mannitol, sorbitol, trehalose, glycerol, dextrose, fructose, pentoses, hexoses, xylitol, and mixtures thereof. Bulking agents are useful as
10 protectants in a drying process such as cryoprotectants in a lyophilization process or as additives in a spray drying process or an evaporation process, preventing or substantially reducing particle fusion, combination, suspension degradation and agglomeration during drying, and assisting in the resuspension of particles from a dried state to form a suspension of the particles. Dry small particles containing a poorly water-soluble drug can be produced for example as a lyophilizate which is a solid
15 produced from a cooled dispersion of particles by the process of freezing the aqueous carrier to a solid comprising a dispersion in ice and then removing the water by subliming the ice under reduced pressure. Bulking agents can also reduce or depress the freezing point of aqueous compositions in which they are dissolved or partially dissolved.

Bulking agents can be added in amounts from 0.1% to about 60% w/w or more depending on
20 the intended use. Additional amounts of bulking agents can be added to the phospholipid-stabilized microparticles after they have been prepared as a suspension, for example prior to a drying step such as a spray drying step or a lyophilization step, or after they have been dried or substantially dried. Mixing of bulking agents with dried or substantially dried microparticles can be done by mixing the ingredients or by adding one or more bulking agents to the microparticles or vice versa and subsequently blending
25 the ingredients. Alternatively, the microparticles can be resuspended in a liquid or fluid such as an aqueous fluid and admixed with bulking agents as solutions, suspensions, or as dried substances, and the liquid or fluid can be subsequently removed. Depending on the intended use and ultimate formulation and dosage form, bulking agents such as monosaccharides, disaccharides, trisaccharides, sucrose, raffinose, lactose, mannitol, sorbitol, trehalose, glycerol, dextrose, fructose, pentoses, hexoses,
30 xylitol, and mixtures thereof can be added in amounts varying from about 0.1% up to their solubility limits in solution. Additional quantities can be added by blending of dried microparticles plus bulking agents with additional bulking agents. A preferred range of these ingredients is such to provide from about 1% to about 90% of a tablet or capsule dosage form.

In yet another aspect of this invention, the phospholipid-stabilized microparticles can be
35 sprayed onto the surface of a bulking agent. For example, if the bulking agent is in the form of a particle or bead, preferably in the range of about 5 micrometers to about 0.5 millimeters or even up to

WO 02/067901

PCT/US01/12747

41

about 2 mm in some cases, of a pharmaceutically acceptable material or excipient, a suspension of phospholipid-stabilized microparticles optionally containing additional dissolved or suspended bulking agent (which can be the same composition as the particle or bead or a different composition from the material in the particle or bead) can be spray coated onto the surface of the bulking agent particle or bead to create a layer and optionally a multilayer derived from repetitive spray coating. For example, a combination of a statin and fenofibrate microparticles stabilized by a phospholipid in an aqueous suspension of a sugar such as sucrose can be sprayed onto the surface of a sugar bead or particle such as a sucrose bead or a lactose bead or a starch bead or a polyvinylpyrrolidone or PVP bead in a single layer or in multiple layers, and the coated beads so produced can be optionally mixed with pharmaceutically acceptable excipients and placed in capsules or compressed into tablets or maintained as powders to provide dosage forms of this invention.

Currently preferred bulking agents include trehalose, sucrose, raffinose, sorbitol, and mixtures thereof. Preferred levels of these bulking agents in the admixture range from about 1% to about 40% w/w, and more preferably from about 2% to about 30% w/w.

The combination of statin and phospholipid-stabilized microparticles that exhibit a substantial reduction in food effect as described in this invention can be employed in a number of dosage forms including tablets, capsules, and powders, which powders can be dispersed in a beverage such as a citrus beverage (e.g., orange juice and the like) or a food beverage such as a vegetable juice, or a flavored beverage sometimes used by a patient on a restricted calorie diet or a restricted fat diet such as Slim-Fast™ and similar beverages. Particularly useful also are the dosage forms disclosed in WO 00/30616, the contents of which is hereby incorporated by reference.

Bulking agents can be added to the admixture, to the heated suspension, to the heated homogenate, to the cooled homogenate to the cooled dispersion, and to the dried particles. They can be added as solids, as liquids, as solutions in aqueous carrier when soluble therein, or in combinations thereof. In one embodiment, bulking agents added to a composition such as a cooled homogenate and the like as part of this invention are preferably soluble in the aqueous suspension rather than only swellable therein when the composition plus bulking agent is to undergo an additional homogenization step with a microfluidizer.

The stability of cooled homogenate formulations with respect to the effect of addition of a bulking agent (or a pharmaceutically acceptable excipient) or a combination of excipients was examined. When bulking agents were added as solids or liquids to heated admixtures of fenofibrate and a phospholipid substance as a surface active substance in an aqueous carrier, then processed for example using 10 heated homogenization passes at 80°C and subsequently cooled in a 4 °C water bath, particle size estimates suggested that with the exception of the bulking agent sucrose (10%), there was little increase in particle mean diameter measurements over a 2h period. However microscopic observations revealed the presence of a significant number of large crystals after the cooling step.

WO 02/067901

PCT/US01/12747

42

Addition of 2-fold hot buffer solution containing either nothing or bulking agents to the processed formulations caused a large increase in the mean particle diameter. This was attributed by microscopic examination to be due to particle aggregation together with large crystals also present.

When trehalose was added to an admixture of fenofibrate and a phospholipid substance in an aqueous carrier, on stirring crystals were detected indicating that trehalose did not stabilize these metastable formulations with respect to crystal formation and precipitation. PVP 17 and glycerol were added to heated homogenates, and in both cases crystal growth was observed microscopically under stirred conditions. When glycerol alone or glycerol and trehalose were added to the admixture and then homogenized, results from stirring experiments again showed that these formulations were unstable with extensive crystallization observed over time. Thus, adding bulking agents or PVP to either the admixture or to the heated homogenate does not result in stabilization of the metastable formulation under stirring conditions.

Whereas a cooled homogenate can be unstable with respect to agitation such as stirring or manual shaking, we have surprisingly found that a cooled homogenate can be transformed into a more stable cooled dispersion by application of a particle stabilizing energetic process applied at the second temperature range and in a second pressure range.

For example, although the aforementioned cooled homogenates of fenofibrate were found to be unstable with respect to agitation such as stirring or manual shaking that lead to the formation of crystals of fenofibrate, we have found that the cooled homogenate can be transformed into a more stable cooled dispersion by application of a particle stabilizing energetic process applied at the second temperature range and in a second pressure range.

Examples of suitable particle stabilizing energetic processes include homogenization, microfluidization, and sonication. Microfluidization is generally considered to be a method of homogenization. Microfluidization of fenofibrate in the presence of a phospholipid stabilizing agent produces a novel composition that when formulated into a suitable dosage form such as a tablet or capsule as a dried solid optionally in the presence of one or more excipients such as sucrose, raffinose, sorbitol, trehalose, Tween 80, mannitol, other sugars and starch, and the like provides a novel oral dosage form of the drug. The dosage form, when administered to a fasted patient, provides at least 80% of the amount of active drug species received by the patient by the dosage form when the patient is fed a high fat meal. The unexpected and sizable reduction in food effect on the uptake of drug by a fasted or fed patient is useful in the prescription of the drug to a patient undergoing treatment because the patient will receive comparable and therapeutically useful levels of the drug regardless of whether the patient is fed or fasted or on a reduced calorie or reduced fat diet.

In one aspect, particles of a heated homogenate containing a poorly soluble drug can be non-crystalline while the cooled dispersion particles produced as a result of application of a particle stabilizing energetic process can be crystalline. While stirring can induce significant particle growth in

WO 02/067901

PCT/US01/12747

43

a cooled homogenate, stirring does not induce significant particle growth in a cooled dispersion formed from the cooled homogenate by an energetic process. The cooled dispersion thus produced is more robust toward particle growth than the cooled homogenate. The particles of the cooled dispersion are preferably in the micron and submicron range. Depending on the number of stabilizing processing steps, i.e., volume passes, employed in the preparation of the cooled dispersion, the cooled dispersion can also comprise weakly associated aggregates of particles that can be readily broken up or dispersed or de-aggregated by stirring the dispersion. Preferably, an increase in the number of processing steps from 1 to a range of from 5 to 20, preferably from 10 to 20, can produce fewer and more easily dispersed aggregates. Formulation instability toward stirring can be decreased as a result of the particle stabilizing energizing process.

Microscopically, in the case of fenofibrate as an example of a poorly soluble drug, heated homogenate particles are non-crystalline while cooled dispersion particles produced as a result of application of a particle stabilizing energetic process are solid and crystalline. Importantly, while stirring can induce significant particle growth in a cooled homogenate, stirring does not induce significant particle growth in a cooled dispersion formed from the cooled homogenate. The cooled dispersion thus produced is more robust toward particle size growth than the cooled homogenate. One possible explanation is that the number of nucleation sites for formation of crystals of the poorly soluble drug is substantially increased by application of a particle stabilizing energetic process such as microfluidization in the presence of a surface active substance giving rise to stable small crystalline particles in the micron and submicron range.

In one embodiment of the combination of a statin and microparticles of fenofibrate stabilized by a phospholipid surface active substance of this invention, sometimes hereinafter referred to as Fenostatin and disclosed herein, a desired amount of a statin can be added at any step of the preferred process, but preferably can be added to the cooled homogenate containing fenofibrate just prior to the second stage energetic microfluidization process. This is particularly preferred when the statin is thermally or hydrolytically labile. A desired amount of statin to be present in a dosage form of this invention can be determined in one aspect based on the clinically practiced daily dose amount of the statin. Thus for example, for simvastatin the amount to be added to the cooled homogenate will be between 5% to 30% relative to the amount of fenofibrate, and preferably between 7% to 15%. The statin can be added to the cooled homogenate of fenofibrate as powder or as a solution depending on its solubility in an aqueous carrier used such as 10 mM phosphate buffer at pH 8. In the case of lovastatin, simvastatin, itavastatin and certain others, the lactone ring may open to the corresponding hydroxyacid form or a salt thereof under certain aqueous buffer conditions. In this embodiment, after addition of a desired amount of a statin to the cooled homogenate containing fenofibrate, the cooled homogenate plus the added statin are subjected to the energetic microfluidization process, an example of which is described below.

WO 02/067901

PCT/US01/12747

44

In the dosage forms of the current invention, the statin can be water soluble, water insoluble, or poorly water soluble.

In the dosage forms of the current invention, particularly when the statin is water insoluble or poorly water soluble, the statin can be in the form of a microparticle or can be a constituent of a microparticle, preferably in the form of a microparticle that is stabilized by one or more surface active substance or is a constituent of a microparticle that is stabilized by one or more surface active substance. In this aspect, a preferred surface active substance comprises a phospholipid.

In the dosage forms of the current invention, the statin is selected from the group consisting of lovastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin, itavastatin, and cerivastatin.

In preferred embodiments of the dosage forms of this invention, the statin can be lovastatin where the lovastatin is present in the range of 2 mg to 50 mg; the statin can be pravastatin present in the range of 2 mg to 50 mg; the statin can be simvastatin where the simvastatin is present in the range of 2 mg to 100 mg; the statin can be atorvastatin where the atorvastatin is present in the range of 2 mg to 100 mg; the statin can be rosuvastatin where the rosuvastatin is present in the range of 2 mg to 100 mg; the statin can be fluvastatin where the fluvastatin is present in the range of 2 mg to 50 mg; the statin is itavastatin where the itavastatin is present in the range of 0.2 mg to 100 mg; the statin is cerivastatin where the cerivastatin is present in the range of 0.05 mg to 2 mg.

A preferred particle stabilizing energetic process is microfluidization for example using a Microfluidix M110EH apparatus. Microfluidization can be accomplished using from 1 to 20 volume passes, preferably from 2 to 20 volume passes, more preferably from 5 to 20 volume passes, and most preferably from 10 to 20 volume passes. Microfluidization can be done in continuous mode or in batch mode. A preferred second temperature range is the second temperature range used for the preparation of the cooled homogenate and is preferably from 1 °C to 40 °C, more preferably from 4 °C to 40 °C, even more preferably from 4 °C to 20 °C and most preferably from 4 °C to 15 °C. A useful pressure range for the preparation of the cooled dispersion is a second pressure range, that is, from 2,000 to about 30,000 psi, preferably from 5,000 to about 20,000 psi, and most preferably from 5,000 to 18,000 psi.

The above described microfluidization process is preferably carried out in absence of air by replacing air with an inert gas such as nitrogen or argon.

Microscopically, in one embodiment of a dosage form of this invention comprising microparticles of fenofibrate and a statin, the cooled dispersion comprises a suspension of crystalline fenofibrate microparticles and statin microparticles. Depending directly on the number of stabilizing processing steps or volume passes employed in the preparation of the cooled dispersion, the cooled dispersion can also comprise weakly associated aggregates of crystalline fenofibrate microparticles and statin microparticles that can be broken up or dispersed or de-aggregated by stirring the suspension or manually shaking the suspension.

WO 02/067901

PCT/US01/12747

45

Figure 1 is an optical microscopic comparison of microfluidized fenofibrate with micronized fenofibrate and fenofibrate compositions prepared in the presence of starch. In Figure 1(A), crystals of fenofibrate 20 and domains of starch 10 are large with respect to the 100 micrometer scale. In Figure 1(B), encircled micronized fenofibrate 40 is seen to be non-uniformly sized and dispersed and particles are entrained in starch domain 30. In Figure 1(C), encircled microfluidized fenofibrate particles 40 that are stabilized with phospholipid are uniformly distributed in an average size smaller than micronized fenofibrate of Figure 1(B).

A reduction in the cooled dispersion particle mean diameter can be achieved by increasing the number of volume passes during the cold homogenization step. For example, as shown in Table 3 for a formulation derived from an admixture of 3% Lipoid E80 as the surface active substance and 10% fenofibrate as a poorly water-soluble drug processed first for 10 volume passes to form a heated homogenate containing the drug, cooled according to method 5 to form a transiently stable cooled homogenate containing the drug, and then microfluidized for 2 volume to 10 volume passes to form a cooled dispersion of small particles containing the drug, the observed mean diameter was 0.26 to 0.54 micrometers as a cooled homogenate prior to undergoing a particle stabilizing energizing process, 1.45 micrometers as a cooled dispersion when processed for 2 volume passes, and 0.9 micrometers when processed for 10 volume passes. Surprisingly, formulation stability toward stirring was dramatically increased as a result of the particle stabilizing energizing process. Without the additional particle stabilizing energizing process, the average particle size of the cooled homogenate increased by two orders of magnitude with stirring within 30 minutes. However, after application of the particle stabilizing energizing process, the average particle size did not increase substantially with stirring up to 24 hours. In addition, the average particle size of the cooled dispersion was smaller and remained smaller up to 5 days when the formulation was processed for 10 volume passes.

25

Table 3. Particle size changes of cooled homogenate and cooled dispersion From an admixture of 10 % Fenofibrate, 3 % Lipoid E80 as the surface active substance in 10 mM phosphate buffer at pH 8. at 4°C.			
	Time (minutes)	Average size not stirred (micrometers)	Average size stirred (micrometers)
Cooled homogenate (10 volume Passes)	0	0.26	0.26
	30	0.26	14.22
	60	0.54	9.44
Cooled dispersion (2 volume Passes)	0	1.45	1.45
	30	1.45	1.29
	60	1.37	1.37
	1440	Not measured	1.12
Cooled dispersion (10 volume passes)	0	0.87	Not measured

WO 02/067901

PCT/US01/12747

46

	1140	0.93	Not measured
	5700	0.97	Not measured

When egg lecithin Lipoid E80 was replaced with phospholipon H100, the cooled homogenate particle size was higher after 10 passes than with Lipoid E80 equivalent (2.3 micrometers versus 0.3 micrometers, respectively). In addition after processing to form a cooled dispersion of small particles containing the drug, a further relative increase in particle size of cooled dispersion was detected. This can be attributed to aggregation of the primary particles. For both the Lipoid E80 formulation and the phospholipon H100 formulation, aggregate sizes could be decreased over time with stirring.

Scanning electron microscopic (SEM) analysis of examples of cooled dispersions prepared originally from fenofibrate and a phospholipid as a surface active substance in the admixture and by 10 volume passes revealed them to exist as single crystalline particles each about 1 micron in mean diameter. Cooled dispersions are approximately comparable to microfluidized formulations of phospholipid and fenofibrate that can be prepared by microfluidization below the melting point of fenofibrate such as according to IDD-PTM technology developed by RTP Pharma Inc. as described in US Patent 5,091,187 which is hereby incorporated by reference in that microparticles of phospholipid stabilized fenofibrate can be prepared. However, to achieve such particle size reduction without first melting the drug can require substantially more volume passes of microfluidization, for example as many as 200 passes at about 18,000 psi.

In another aspect of this invention, more than one surface active substance can be used to prepare formulations according to this invention. At least one surface active substance is needed to prepare the initial admixture of this invention, and in one aspect can suffice in the preparation of subsequent heated suspensions, heated homogenates, cooled homogenates, cooled dispersions and dried particles (e.g., spray dried and lyophilized) prepared according to this invention. In another aspect, addition of more than one surface active substance can be made to the admixture, the heated suspension, the heated homogenate, the cooled homogenate, and the cooled dispersion of this invention. Such additions can be made at one individual step in the process or at more than one step in the process. For example, a second surface active agent can be added to the admixture or to the heated suspension, and additional amounts of the second surface active agent or a third surface active agent can be added to the cooled homogenate or to the cooled suspension or even to the dried small particles prepared according to this invention.

Preferred compositions of this invention that provide substantial elimination of the food effect observed with fenofibrate alone that has been micronized in the presence of a surfactant such as sodium lauryl sulfate (for example in a jet milling process) and then mixed with a statin or of such fenofibrate that is dosed separately from a statin comprise a combination of phospholipid stabilized microparticles

WO 02/067901

PCT/US01/12747

47

of fenofibrate and a statin in the presence of a sugar such as sucrose, raffinose, sorbitol, trehalose, and the like.

In one embodiment, the total concentration of one or of more than one surface active substance added to the formulations prepared according to this invention can be in the range of 0.1 to 50%, preferably 0.2 to 20%, and more preferably 0.5 to 10%.

In another embodiment, the total concentration of one or of more than one surface active substance added to the formulations prepared according to this invention that comprise phospholipid stabilized microparticles can be in the range of 0.1 to 50%, preferably 0.2 to 20%, and more preferably 0.5 to 10%.

In another aspect of this invention, bulking agents can be added to the admixture, to the heated homogenate, to the cooled homogenate, and to the cooled dispersion. Bulking agents can be added as solids, as mixtures, as solutions in aqueous carrier, and in combinations of solids and solutions. Bulking agents can be added at the beginning or end of the steps leading to the formation of a heated homogenate, cooled homogenate, and cooled dispersion, and they can be added at more than one stage during the process. The amount of total bulking agents that can be added ranges from about 0.1% to about 50%, preferably from 1% to about 30%, and more preferably from about 2% to about 30%. Bulking agents can be added as individual agents at these levels or in combination such that the total amount of bulking agent resides within these levels.

With respect to the compositions and methods of this invention, bulking agents are preferably pharmaceutically acceptable excipients.

Addition of a variety of bulking agents at different steps in the process of this invention does not produce a substantial increase the mean particle diameter of a cooled dispersion over a period of time such as over 24 hours. For example, when bulking agents sorbitol (5%) and sucrose (10%) were added to a 3% Lipoid E80 and 10% fenofibrate admixture and the formulation was processed for 10 passes to form a cooled homogenate and for 10 passes to form a cooled dispersion of small particles containing the drug, the particle size of the cooled dispersion (0.97 micrometers) was very similar in size to that of an analogous formulation composition (i.e., 0.91 micron) where the same bulking agents were added after the formation of the cooled dispersion.

In one embodiment, subsequent to the formation of the cooled dispersion, a statin can be added. The statin can be in the form of a water soluble solid, a water soluble solid that is pre-dissolved in an aqueous medium, or a water insoluble or poorly water soluble solid that is preferably dispersed in an aqueous medium or dispersible in the cooled dispersion or subsequent compositions, more preferably dispersed as microparticles of the statin stabilized by a phospholipid surface active substance that is most preferably compatible with the phospholipid substance used in the stabilization of the microparticles of fenofibrate of this invention.

WO 02/067901

PCT/US01/12747

48

Dried compositions containing microparticles of fenofibrate stabilized by a phospholipid such as those that can be prepared by drying an aqueous suspension containing microparticles of fenofibrate stabilized by a phospholipid plus a bulking agent such as a sugar (e.g., sucrose, raffinose, trehalose, and individual sugars such as those that can give crystalline sugar states on drying such as by spray drying as well as mixtures of sugars such as sucrose and raffinose and similar mixtures that can give glassy or amorphous or crystalline sugar states on drying such as by lyophilization) can be further blended with a statin and optionally with additional bulking agents and other known pharmaceutically acceptable excipients useful in the preparation of a dosage form or this invention.

Homogenization of the cooled homogenate containing the drug (fenofibrate and optionally a statin added prior to or at this step) can be carried out in equipment suitable for that process. Useful equipment includes but is not limited to commercially available high pressure homogenization equipment such as APV Gaulin M15, Avestin Emulsiflex C5 or C50, MFIC Microfluidizer M110EH, and other microfluidizers and homogenizers. Homogenization can also be carried out using high shear and ultra high shear mechanical mixers and mills and propeller-containing mixers than can impart sufficient turbulence or energy transfer to the particles to form stable small particles of this invention. The apparatus is cooled to maintain the cooled homogenate and cooled dispersion at the second temperature range. Cooling can be done by use of a cooled air bath, a cooled fluid bath such as a water or ice/water bath, or a suitable heat exchanger that is cooled and maintained at or below the second temperature range that is below the melting point of the drug.

In this aspect of the invention, in an ensuing step of this process to prepare microparticulate fenofibrate or a Fenostat combination comprising microparticles of fenofibrate and a statin, the cooled dispersion comprising a bulking agent (e.g. sucrose, sorbitol, trehalose, raffinose, or other sugars or combinations thereof) and fenofibrate microparticles optionally in combination with a statin as appropriate can be dried to provide a matrix of small particles containing fenofibrate alone or a combination of fenofibrate and a statin. The microparticles of fenofibrate can comprise a number of possible compositions in this invention. For example, the microparticles of fenofibrate can comprise a substantially solid core of fenofibrate, phospholipid plus fenofibrate in the particle, a mixture of fenofibrate and statin in the same particle, a mixture of fenofibrate and statin in different particles, a mixture of fenofibrate and statin in gradient amounts of fenofibrate and statin in the same distribution of particles, regions of fenofibrate and statin phase separated in the same particle, domains fenofibrate and statin phase separated in the same particle, or other distributions of fenofibrate and statin and phospholipid. Drying can be done using a number of commonly known methods, for example by spray drying, lyophilization, and evaporation. Preferably at least one or more than one bulking agent is present in the formulation undergoing drying.

When drying is done by spray drying, the cooled dispersion of microparticles of fenofibrate stabilized by a surface active substance (preferably a phospholipid) and optionally a statin in suitable

form (e.g., in solution, as a dispersion of microparticles, etc.) is fed into the spray dryer as a liquid, preferably at a temperature in the second temperature range and preferably as a dispersion comprising one or more than one bulking agent in an aqueous medium such as a solution of a sugar in an aqueous medium.

5 In one embodiment of this invention, organic solvents such as water miscible organic solvents can be employed, particularly with the statin or at the drying stage. For example, a water-insoluble or poorly water-soluble statin can be dissolved in a water compatible organic solvent such as methanol, ethanol, isopropanol, acetone, tetrahydrofuran, acetonitrile, or other appropriate solvent including one or more of those previously mentioned herein, optionally together with one or more surface active
10 substance such as a phospholipid or a mixture of phospholipid and a polyoxyethylene-containing surfactant, and the solution can be added to water or other aqueous medium to provide a dispersion of the statin stabilized by the surface active substance(s). The organic solvent can then be removed in the drying process together with the water or distilled from the water prior to drying. Organic solvents such as ethanol and acetone and others can form azeotropic mixtures with water (e.g., binary azeotropes, tertiary azeotropes, etc.). In one aspect, amounts of one or more azeotrope-forming organic solvents can
15 be used sufficient to form an azeotropic mixture with the water of the aqueous medium. The organic solvent(s) and the water can be removed in a drying step such as by spray drying or evaporation. Formation of an azeotrope can have the advantage of lowering the temperature required to evaporate the water from the aqueous mixture. Further, if less than an azeotrope forming quantity of organic
20 solvent is used in this aspect of the invention, the azeotropic composition will be removed at a temperature below that required to remove water, and thus the organic solvent will be more completely removed by an evaporation process.

When drying is done by evaporation, the aqueous carrier of the cooled dispersion can be maintained as a liquid and water (and optionally added organic solvent and/or azeotrope) is removed
25 under reduced pressure and with application of enough heat to keep at least some and preferably all of the aqueous carrier in the cooled dispersion that is drying in the liquid state until it is dried.

In currently preferred embodiments of this invention, an organic solvent is not employed or is not present in the drying step.

When drying is done by lyophilization, the aqueous carrier of the cooled dispersion is frozen
30 and the composition is lyophilized under reduced pressure and application of heat to the frozen suspension to provide a lyophilizate comprising a matrix of small particles containing fenofibrate or a lyophilizate comprising a combination a matrix of small particles containing fenofibrate and a statin. Freezing and lyophilization are preferably done in a conventional freeze dryer, for example, in a Virtis Corporation Unitop freeze dryer using conventional techniques. Freezing can be done using the
35 freezing apparatus in the freeze dryer or by other means such as by freezing using liquefied gas such as liquid nitrogen or by freezing methods employing solid carbon dioxide as a cooling agent.

WO 02/067901

PCT/US01/12747

50

Lyophilization can be done on frozen dispersions in bulk such as on dispersions added to trays and then frozen or on dispersions that have been added to vials, for example in 2 mL or 10 mL vials, and then frozen. Bulking agents can be added to the formulation to facilitate reconstitution of the lyophilizate.

In compositions of this invention that comprise in an aqueous carrier cooled dispersions
5 containing a combination of fenofibrate and a statin, in a final step of the process the cooled dispersion can be dried by freezing the aqueous carrier in the dispersion and lyophilizing the frozen dispersion under reduced pressure and by application of heat to provide a lyophilizate comprising a matrix of small particles containing fenofibrate and a statin. Optionally, the cooled suspension can be spray dried to provide a dried powder of particles containing fenofibrate and a statin. Alternatively, the water in the
10 aqueous carrier of the cooled dispersion can be evaporated, for example under reduced pressure to provide dried small particles containing fenofibrate and a statin.

By small particles containing a poorly water-soluble drug is meant particles in the range of 0.1 micron to 20 micrometers in average diameter containing a poorly water-soluble drug, preferably in the range of 0.1 to 5 micrometers containing a poorly water-soluble drug, and most preferably in the range
15 of 0.1 to 2 micron containing a poorly water-soluble drug.

By small particles containing fenofibrate is meant particles in the range of 0.1 micron to 20 micrometers in average diameter containing fenofibrate, preferably in the range of 0.1 to 5 micrometers containing fenofibrate, and most preferably in the range of 0.1 to 2 micron containing fenofibrate.

Addition of bulking agents such as sucrose and sorbitol for example to the admixture before
20 processing or to the cooled dispersion just prior to drying provides suspensions of particles which on reconstitution with water or aqueous media are similar in particle size to those of the antecedent cooled dispersion. Drying can be done preferably by lyophilization or spray drying.

Addition of bulking agent such as trehalose either to the admixture before processing, to the heated homogenate, to the cooled homogenate, or to the cooled dispersion just prior to drying provides
25 particle size suspensions that on drying and subsequent reconstitution provide dispersions or particles similar in size to those of the antecedent cooled dispersion.

Samples of cooled dispersion can be dried for example by lyophilization with bulking agents and reconstituted in modified simulated gastric fluid (SGF) with gentle inversion immediately after lyophilization. The particle sizes of the dispersions on reconstitution can be similar to, i.e., the same or
30 slightly larger than, those of the antecedent cooled dispersion. Microscopically in one aspect, the reconstituted suspensions can exist primarily as single crystalline particles together with occasional aggregates. For example, a cooled dispersion prepared from an admixture of 3% Lipoid E80 as the surface active substance, 10% fenofibrate, 10% sucrose, and 5% sorbitol as an antecedent cooled dispersion has an average particle size of 0.96 micrometers. On reconstitution of the corresponding
35 lyophilizate, the average particle size of the reconstituted suspension is 1.57 micrometers. For the compositionally equivalent formulation where the bulking agents are added to the cooled dispersion,

WO 02/067901

PCT/US01/12747

51

mean particle diameters before and after lyophilization are 0.91 and 1.38 micrometers, respectively. A statin can be added to these dried fenofibrate compositions by blending as a solid statin or in the form of dried microparticles of statin or dried micronized particles of statin with the dried fenofibrate composition and optionally with additional excipients.

5 Other bulking agents, for example glycerol at 2%, sucrose at 5%, also yield dried particles that reconstitute easily and provide suspensions of single crystalline particles.

The period of stability of the particles of the cooled dispersion of stabilized small particles containing the drug can extend from the stability period of the transiently stable particles of the cooled homogenate up to several months. Stability of more than a year is also contemplated.

10 Formulations prepared by this invention may be dried into powders with the addition or blending of binders and other blended excipients known in the art. The resulting blended dried powders can be resuspended e.g., in a beverage suitable for administering a dose of the composition of this invention.

Formulations prepared by this invention may be dried into powders, optionally blended with excipients or bulking agents, and then can be filled into capsules or converted into granules or tablets with the addition of binders and other excipients known in the art of tablet making such as, for example, silica as a flow aid and magnesium stearate.

In one aspect of this invention, the dosage form can be a tablet, preferably a coated tablet such as a film-coated tablet, a tablet coated with a moisture resistant or moisture retardant layer such as a hydrophobically substituted polymer that does not readily swell in moist air, a tablet coated with a pharmaceutically acceptable polymer such as a cellulose or chemically modified cellulose derivative, a tablet with a coating containing gelatin, an tablet coated with an enteric coating, a tablet with a coating containing a pharmaceutically acceptable sugar that can be amorphous, a tablet with a coating that can be applied from a liquid, a tablet with a coating that can be sprayed onto the surface of the tablet, a tablet that is encapsulated in a coating, a tablet with a coating that can be applied by a dry coating process, a tablet with a coating that can be applied as a heated or thermally softened or molten substance that is cooled to form a hardened or solid coating, a tablet with a coating that can be applied using electrostatic attraction forces between the tablet and constituents that form the coating, tablet with a other pharmaceutically acceptable coating materials and coating processes.

30 Another currently preferred dosage form of this invention is a capsule dosage form. A currently preferred formulation composition for oral administration in a capsule dosage form comprises a combination of microparticles of phospholipid stabilized fenofibrate and a statin together with a bulking agent. For example, a preferred composition comprises fenofibrate at 10 %w/w in the form of phospholipid stabilized microparticles prepared by microfluidization in 10 mM phosphate buffer with phospholipid Lipoid E80 at 3 %w/w, a statin present at 1%, a bulking agent sucrose present at 10 %w/w, and an additional bulking agent sorbitol present at 5 %w/w. The suspension of microparticles

WO 02/067901

PCT/US01/12747

52

prepared by microfluidization of these ingredients is dried by lyophilization to remove water and form a solid which is blended with colloidal silicon dioxide (up to 1% w/w) and magnesium stearate (up to 5 %w/w). This blend is then filled into capsules for oral delivery to a patient.

Alternatively, the above blend can be compressed into tablets that can be optionally coated as described above to form tablets suitable for oral delivery to a patient.

The amount of fenofibrate per capsule or tablet can range from about 20 mg to about 300 mg, and preferably from about 40 mg to about 300mg, and is most preferably 40 mg, 50 mg, 51 mg, 52 mg, 53 mg, 54 mg, 67 mg, 100 mg, 102 mg, 103 mg, 104 mg, 134 mg, 150 mg, 153 mg, 156 mg, 159 mg, 160 mg, 200 mg, 213 mg, 250 mg, and 300 mg of fenofibrate per capsule or per tablet. Currently most preferred dosage levels contain 50 mg, 67 mg, 100 mg, 134 mg, 150 mg, 160 mg, 200 mg and 213 mg of fenofibrate as microparticles stabilized with phospholipid.

In the compositions of this invention, the statin can be water-soluble or water insoluble or poorly water-soluble. In one aspect of this invention, the dosage forms of this invention can contain water insoluble or poorly water-soluble statins in the form of microparticles such as a phospholipid stabilized microparticles of a solid statin core, or as a constituent of a microparticle such as may occur if the statin is present in a microparticle core comprising fenofibrate. Preferred statins are lovastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin, itavastatin, and cerivastatin.

The amount of a statin in a dosage form of this invention will depend on which statin is used for the combination formulation. For example, for a combination comprising fenofibrate and simvastatin, the amount of simvastatin per capsule or tablet can range from about 1 mg to about 20 mg and in some cases up to 100mg, although preferably it will be from 5 mg to about 10 mg.

For a combination comprising fenofibrate and lovastatin, the amount of lovastatin in a dosage form of this invention is in the range of 2 mg to 50 mg although preferably it will be from 10 to 40 mg.

For a combination comprising fenofibrate and pravastatin, the amount of pravastatin in a dosage form of this invention is in the range of 2 mg to 50 mg although preferably it will be from 10 to 40 mg.

For a combination comprising fenofibrate and atorvastatin, the amount of atorvastatin in a dosage form of this invention is in the range of 2 mg to 100 mg although preferably it will be from 5 to 80 mg, and more preferably from 5 to 20 mg.

For a combination comprising fenofibrate and rosuvastatin, the amount of rosuvastatin in a dosage form of this invention is in the range of 2 mg to about 80 mg although preferably it will be from 5 to 20 mg.

For a combination comprising fenofibrate and fluvastatin, the amount of fluvastatin in a dosage form of this invention is in the range of 2 mg to 50 mg although preferably it will be from 20 to 40 mg.

WO 02/067901

PCT/US01/12747

53

For a combination comprising fenofibrate and itavastatin, the amount of itavastatin in a dosage form of this invention is in the range of 0.1 to about 20 mg although preferably it will be from 2 to 10 mg.

For a combination comprising fenofibrate and cerivastatin, the amount of cerivastatin in a dosage form of this invention is in the range of 0.02 mg to 1.2 mg although preferably it will be from 0.2 to 0.8 mg.

Capsules and tablets for oral administration provide fenofibrate to a human patient in need of treatment that is substantially independent of food effect. Thus, a patient in a fasted state will receive at least 80 % of the dose of the drug that the patient in a fed state will receive by taking the same capsule or tablet dosage form. More preferably, a patient in a fasted state will receive at least 85 % of the dose of the drug that the patient in a fed state will receive by taking the same capsule or tablet dosage form. Even more preferably, a patient in a fasted state will receive at least 87 % of the dose of the drug that the patient in a fed state will receive by taking the same capsule or tablet dosage form. Even more preferably, a patient in a fasted state will receive at least 90 % of the dose of the drug that the patient in a fed state will receive by taking the same capsule or tablet dosage form. Yet even more preferably, a patient in a fasted state will receive at least 95 % of the dose of the drug that the patient in a fed state will receive by taking the same capsule or tablet dosage form.

Particles of drug provided according to this invention have bioavailability comparable to or better than similar sized particles prepared by alternate methods. This is illustrated graphically in Figure 2 which compares the oral bioavailability of microparticles of fenofibrate prepared by microfluidization in the presence of a phospholipid stabilizing agent versus the oral bioavailability of micronized fenofibrate under fasting, low fat fed, and high fat fed conditions. In Figure 2A, the fenofibrate in microfluidized phospholipid-stabilized microparticles (bar 2) is nearly twice as bioavailable as that in a micronized formulation (bar 1) in the fasted state. In Figure 2B, the fenofibrate in microfluidized phospholipid-stabilized microparticles (bar 4) is more bioavailable than that in a micronized formulation (bar 3) in a low fat fed state. In Figure 2C, there is no significant difference in bioavailability between the fenofibrate in microfluidized phospholipid-stabilized microparticles (bar 6) and in a micronized formulation (bar 5). Bioavailability of fenofibrate increases by more than a factor of two when comparing bars 1, 3, and 5 that refer to a micronized formulation of fenofibrate. However, bioavailability of fenofibrate is approximately constant when comparing bars 2, 4, and 6 that refer to fenofibrate in a microfluidized phospholipid-stabilized microparticle formulation. The bioavailability of fenofibrate in formulations of microfluidized phospholipid-stabilized microparticles is seen to increase by less than 25% when comparing fasting and high fat fed conditions (bars 2 and 6), preferably increasing by less than 20%, and more preferably by less than 15% (bars 2 and 6). The clinical data used to produce bars 2 and 6 indicate an increase of 14% in the bioavailability of fenofibrate between fasted and high fat fed conditions, i.e., a factor of 1.14 between bioavailabilities represented by bar 2

WO 02/067901

PCT/US01/12747

54

(fasted) versus bar 6 (high fat fed). Blood levels of fenofibric acid, the fenofibrate active species, were measured to obtain the data from which Figure 2 was generated.

This invention provides a dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is at least 80% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed a meal containing fat.

This invention also provides a dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is greater than 80% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat.

The invention also provides an oral dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species into the blood of said patient when fasted that is between 85% and 115% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount into the blood of said patient when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat.

This invention also provides an oral dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is at least 85% of the AUC quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat.

The amount of a given statin in a dosage form of this invention can be the same as the amount of that statin in currently available dosage forms of that statin alone such as those listed previously, or it can be an amount that is lower than the amount of that statin in currently available dosage forms of that statin alone. The presence of the statin augments or supplements the effect of the fenofibrate of this invention, and the presence of the fenofibrate augments or supplements the effect of the statin. Thus, a therapeutically effective dosage form of this invention containing a statin and fenofibrate can have relatively lower amounts of the statin, relatively lower amounts of fenofibrate, or relatively lower

WO 02/067901

PCT/US01/12747

55

amounts of both than the amount of the statin when in a dosage form without fenofibrate or than the amount of fenofibrate when in a dosage form without the statin, or both.

The dosage forms of this invention can be prepared by a process comprising blending dried small particles containing fenofibrate stabilized by a phospholipid surface active substance with a statin and optionally with one or more pharmaceutically acceptable excipients such as one or more sugars (e.g., sucrose, raffinose, sorbitol, and trehalose).

The dosage forms of this invention can be prepared by a process comprising blending dried small particles containing fenofibrate stabilized by a phospholipid surface active substance with a statin and with a bulking agent comprising a sugar and optionally with one or more pharmaceutically acceptable excipients such as one or more additional sugars (e.g., sucrose, raffinose, sorbitol, and trehalose).

Dosage forms of this invention can be administered to a patient in need of treatment by a combination of a statin and fenofibrate can be administered several times a day such as three or four times a day, but more preferably twice a day, and most preferably once a day. Preferably, the more frequent the administration of the drug, the smaller the quantity of the drug contained in a given dosage form.

This invention further comprises a method of treatment of dyslipidemia. This invention further comprises a method of treatment of dyslipidemia where the dyslipidemia comprises hypercholesterolemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridaemia or combinations thereof.

This invention further comprises a method of treatment of dyslipidemia and dyslipoproteinemia in a patient comprising the administration to said patient of a dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is at least 80% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed a meal containing fat.

This invention further comprises a method of treatment of dyslipidemia and dyslipoproteinemia in a patient comprising the administration to said patient of a dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is greater than 80% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat.

WO 02/067901

PCT/US01/12747

56

This invention further comprises a method of treatment of dyslipidemia and dyslipoproteinemia in a patient comprising the administration to said patient of an oral dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species into the blood of said patient when fasted that is between 85% and 115% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount into the blood of said patient when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat.

This invention further comprises a method of treatment of dyslipidemia and dyslipoproteinemia in a patient comprising the administration to said patient of an oral dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is at least 85% of the AUC quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat.

While a preferred method of preparation of microparticles of fenofibrate stabilized with phospholipid comprises a microfluidization process, other methods of preparation of microparticles of fenofibrate can find utility in this invention. For example, it is possible to prepare microparticles of fenofibrate stabilized with phospholipid using a sonication process; using a milling process such as media milling, jet milling, ball milling, attrition milling and the like; using a precipitation process such as precipitation of drug from a solvent miscible with water in the presence of a phospholipid to form a suspension of microparticles; using an emulsification process; using a solvent evaporation process such as a solvent spray process; using a particle preparation process that utilizes a liquefied gas; and using a particle preparation process that utilizes a supercritical fluid. Microparticles of fenofibrate prepared according to these known methods and stabilized with a phospholipid can be formulated with a statin in the presence of the bulking agents and prepared into dosage forms for use in patients as described herein.

The invention is additionally illustrated in connection with the following examples, which are considered to be illustrative of the present invention. It should be understood, however, that the invention is not limited to the specific details of the Examples.

Example 1

A mixture of 60 parts of Lipoid E80 as the surface active substance and 200 parts of a poorly water-soluble drug, fenofibrate, is homogeneously dispersed in 1440 parts of 10 mM pH 8.0 +/- 0.2 aqueous phosphate buffer using a ProScientific 400 high shear mixer at 2,000 to 3,600 rpm at ambient

WO 02/067901

PCT/US01/12747

57

temperature for 30 minutes, and then heated to 95 °C, 15 °C above the melting point of the drug, during continuous high shear mixing at 2,500 to 4,000 rpm. The heated suspension is then recirculatively homogenized for 10 batch volume cycles or passes using a Microfluidizer M110Y operated at 3,400 to 3,600 psig while maintained at 85 °C to 99 °C to form a heated homogenate containing the drug. After 5 10 passes, the heated homogenate is cooled by passage through a heat exchanger cooled by chilled water at 5 °C to 10 °C to provide a transiently stable cooled homogenate. To the cooled homogenate is added 10-30 parts of simvastatin and the cooled homogenate plus statin is further homogenized for 10 to 20 batch volume cycles or passes using a Microfluidics M110 EH homogenizer operated at 18,000 psig (peak) while maintained at 4 °C to 13 °C. The resulting cooled dispersion comprising the statin 10 and small particles containing fenofibrate of size less than 1.0 micron in diameter is then dried by freezing to about -40 °C and lyophilized under vacuum to produce a matrix of dried small particles containing fenofibrate and the simvastatin.

Example 2

15 A mixture of 60 parts of Lipoid E80 as the surface active substance and 200 parts of a poorly water-soluble drug, fenofibrate, is homogeneously dispersed in 1440 parts of 10 mM pH 8.0 +/- 0.2 aqueous phosphate buffer using a ProScientific 400 high shear mixer at 2,000 to 3,600 rpm at ambient temperature for 30 minutes, and then heated to 95 °C, 15 °C above the melting point of the drug, during continuous high shear mixing at 2,500 to 4,000 rpm. The heated suspension is then recirculatively 20 homogenized for 10 batch volume cycles or passes using a Microfluidizer M110Y operated at 3,400 to 3,600 psig while maintained at 85 °C to 99 °C to form a heated homogenate containing the drug. After 10 passes, the heated homogenate is cooled by passage through a heat exchanger cooled by chilled water at 5 °C to 10 °C and the transiently stable cooled homogenate is further homogenized for 10 to 20 batch volume cycles or passes using a Microfluidics M110 EH homogenizer operated at 18,000 psig 25 (peak) while maintained at 4 °C to 13 °C. Alternatively appropriate amounts of bulking agents are added to the cooled homogenate before the microfluidization with M110 EH. The resulting cooled dispersion comprising small particles containing fenofibrate of size less than 1.0 micron in diameter is then dried by freezing to about -40 °C and lyophilized under vacuum to produce a matrix of dried small particles containing fenofibrate.

30

Example 3

A mixture of 60 parts of Lipoid E80 as the surface active substance and 200 parts of a poorly water-soluble drug, fenofibrate, is homogeneously dispersed in 1440 parts of 10 mM pH 8.0 +/- 0.2 aqueous phosphate buffer using a ProScientific 400 high shear mixer at 2,000 to 3,600 rpm at ambient 35 temperature for 30 minutes, and then heated to 95 °C, 15 °C above the melting point of the drug, during continuous high shear mixing at 2,500 to 4,000 rpm. The heated suspension is then recirculatively

WO 02/067901

PCT/US01/12747

58

homogenized for 10 batch volume cycles or passes using a Microfluidizer M110Y operated at 3,400 to 3,600 psig while maintained at 85 °C to 99 °C to form a heated homogenate containing the drug. After 10 passes, the heated homogenate is cooled by passage through a heat exchanger cooled by chilled water at 5 °C to 10 °C and the transiently stable cooled homogenate is further homogenized for 10 to 20 batch volume cycles or passes using a Microfluidics M110 EH homogenizer operated at 18,000 psig (peak) while maintained at 4 °C to 13 °C. Between 1-2 parts of cerivastatin dissolved in 10 parts of 10 mM aqueous phosphate buffer, pH 8.0 is added to the resulting cooled dispersion. The suspension is further mixed with a ProScientific 400 high shear mixer at 2000 to 3000 rpm at 5°C to 15°C for 15 minutes. The resulting suspension comprising small particles of fenofibrate of size less than 1.0 micron in diameter and dissolved cerivastatin is then dried by freezing to about -40 °C and lyophilization under vacuum to produce a matrix of dried small particles containing fenofibrate and cerivastatin.

Example 4

A mixture of 60 parts of Lipoid E80 as the surface active substance and 200 parts of a poorly water-soluble drug, fenofibrate, is homogeneously dispersed in 1440 parts of 10 mM pH 8.0 +/- 0.2 aqueous phosphate buffer using a ProScientific 400 high shear mixer at 2,000 to 3,600 rpm at ambient temperature for 30 minutes, and then heated to 95 °C, 15 °C above the melting point of the drug, during continuous high shear mixing at 2,500 to 4,000 rpm. The heated suspension is then recirculatively homogenized for 10 batch volume cycles or passes using a Microfluidizer M110Y homogenizer operated at 3,400 to 3,600 psig while maintained at 85 °C to form a heated homogenate containing drug. After 10 passes, the heated homogenate is cooled by passage through a heat exchanger chilled with ice water, and to the transiently stable cooled homogenate is added 10 to 30 parts of simvastatin followed by further homogenization for 10 to 20 batch volume cycles or passes using a Microfluidics M110 EH homogenizer operated at 18,000 psig (peak) while maintained between 4 °C and 15 °C. The resulting cooled dispersion comprising small particles containing the drug of size less than 1.0 micron in diameter is treated with a solution of 200 parts of sucrose plus 100 parts of sorbitol as bulking agents in additional aqueous carrier and is then dried by freezing in liquid nitrogen and lyophilization under vacuum to produce a matrix of dried small particles containing fenofibrate and simvastatin.

Example 5

A mixture of 60 parts of Lipoid E80 as the surface active substance and 200 parts of a poorly water-soluble drug, fenofibrate, is homogeneously dispersed in 1440 parts of 10 mM pH 8.0 +/- 0.2 aqueous phosphate buffer using a ProScientific 400 high shear mixer at 2,000 to 3,600 rpm at ambient temperature for 30 minutes, and then heated to 95 °C, 15 °C above the melting point of the drug, during continuous high shear mixing at 2,500 to 4,000 rpm. The heated suspension is then recirculatively

WO 02/067901

PCT/US01/12747

59

homogenized for 10 batch volume cycles or passes using a Microfluidizer M110Y homogenizer operated at 3,400 to 3,600 psig while maintained at 85 °C to form a heated homogenate containing drug. After 10 passes, the heated homogenate is cooled by passage through a heat exchanger chilled with ice water, kept at 4 °C for 30 min, and the transiently stable cooled homogenate is further
5 homogenized for 10 to 20 batch volume cycles or passes using a Microfluidics M110 EH homogenizer operated at 18,000 psig (peak) while maintained between 4 °C and 15 °C. Between 1 to 2 parts of cerivastatin dissolved in 10 parts of 10 mM aqueous phosphate buffer, pH 8.0 is added to the resulting cooled dispersion. The suspension is further mixed with a ProScientific 44 high shear mixer at 2000 to 3000 rpm at 5°C to 15°C for 15 minutes. The resulting suspension comprising small particles of
10 fenofibrate of size less than 1.0 micron in diameter and dissolved cerivastatin is treated with a solution of 200 parts of sucrose plus 100 parts of sorbitol as bulking agents in additional aqueous carrier and is then dried by freezing in liquid nitrogen and lyophilization under vacuum to produce a matrix of dried small particles containing fenofibrate and cerivastatin.

WO 02/067901

PCT/US01/12747

60

CLAIMS

1. A dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein
5 the dosage form provides to a patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is at least 80% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed a meal containing fat.
2. A dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and
10 microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is greater than 80% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed at least 1000 calories 50 % of
15 which are from fat.
3. An oral dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate
20 active species into the blood of said patient when fasted that is between 85% and 115% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount into the blood of said patient when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat.
4. An oral dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and
25 microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is at least 85% of the AUC quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat.
- 30 5. The dosage form of any of claims 1 to 4 wherein the microparticles have been prepared in the presence of the phospholipid surface active substance.
6. The dosage form of any of claims 1 to 4 where the statin is water-soluble.
7. The dosage form of any of claims 1 to 4 where the statin is water insoluble or poorly water-soluble.
8. The dosage form of claim 7 where the statin is in the form of a microparticle or is a constituent of a
35 microparticle.

WO 02/067901

PCT/US01/12747

61

9. The dosage form of any of claims 1 to 4 where the statin is in the form of a microparticle that is stabilized by one or more surface active substance or is a constituent of a microparticle that is stabilized by one or more surface active substance.
10. The dosage form of claim 9 where the surface active substance comprises a phospholipid.
- 5 11. The dosage form of any of claims 1 to 4 where the statin is selected from the group consisting of lovastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin, itavastatin, and cerivastatin.
12. The dosage form of any of claims 1 to 4 where the statin is lovastatin.
13. The dosage form of claim 12 where the lovastatin is present in the range of 2 mg to 50 mg.
- 10 14. The dosage form of any of claims 1 to 4 where the statin is pravastatin.
15. The dosage form of claim 14 where the pravastatin is present in the range of 2 mg to 50 mg.
16. The dosage form of any of claims 1 to 4 where the statin is simvastatin.
17. The dosage form of claim 16 where the simvastatin is present in the range of 2 mg to 100 mg.
18. The dosage form of any of claims 1 to 4 where the statin is atorvastatin.
- 15 19. The dosage form of claim 18 where the atorvastatin is present in the range of 2 mg to 100 mg.
20. The dosage form of any of claims 1 to 4 where the statin is rosuvastatin.
21. The dosage form of claim 20 where the rosuvastatin is present in the range of 2 mg to 100 mg.
22. The dosage form of any of claims 1 to 4 where the statin is fluvastatin.
23. The dosage form of claim 22 where the fluvastatin is present in the range of 2 mg to 50 mg.
- 20 24. The dosage form of any of claims 1 to 4 where the statin is itavastatin.
25. The dosage form of claim 24 where the itavastatin is present in the range of 0.2 mg to 100 mg.
26. The dosage form of any of claims 1 to 4 where the statin is cerivastatin.
27. The dosage form of claim 26 where the cerivastatin is present in the range of 0.05 mg to 2 mg.
28. The dosage form of any of claims 1 to 4 where the fenofibrate is a solid.
- 25 29. The dosage form of any of claims 1 to 4 where the fenofibrate is crystalline.
30. The dosage form of any of claims 1 to 4 where the microparticles have a volume weighted mean size smaller than 5 micrometers.
31. The dosage form of any of claims 1 to 4 where the microparticles have a volume weighted mean size smaller than 4 micrometers.
- 30 32. The dosage form of any of claims 1 to 4 where the microparticles have a volume weighted mean size smaller than 3 micrometers.
33. The dosage form of any of claims 1 to 4 where the microparticles have a volume weighted mean size smaller than 2 micrometers.
34. The dosage form of any of claims 1 to 4 where the microparticles have a volume weighted mean size smaller than 1 micrometers.
- 35

WO 02/067901

PCT/US01/12747

62

35. The dosage form of any of claims 1 to 4 where the microparticles have a volume weighted mean size smaller than 0.5 micrometers.
36. The dosage form of any of claims 1 to 4 where the microparticles have been prepared by a process selected from the group consisting of homogenization, microfluidization, hot melt microfluidization, and sonication.
37. The dosage form of any of claims 1 to 4 where the microparticles have been prepared by a process selected from the group consisting of a milling process, a precipitation process, an emulsification process, a solvent evaporation spray process, a particle preparation process that utilizes a liquefied gas, and a particle preparation process that utilizes a supercritical fluid.
38. The dosage form of any of claims 1 to 4 that contains a weight of fenofibrate in the range from 40 mg to 300 mg.
39. The dosage form of any of claims 1 to 4 that contains a weight of fenofibrate selected from the group consisting of 40 mg, 50 mg, 51 mg, 52 mg, 53 mg, 54 mg, 67 mg, 100 mg, 102 mg, 103 mg, 104 mg, 134 mg, 150 mg, 153 mg, 156 mg, 159 mg, 160 mg, 200 mg, 213 mg, 250 mg, and 300 mg of fenofibrate.
40. The dosage form of any of claims 1 to 4 further comprising one or more pharmaceutically acceptable excipient.
41. The dosage form of any of claims 1 to 4 further comprising one or more excipients selected from the group consisting of monosaccharides, disaccharides, trisaccharides, sucrose, raffinose, lactose, mannitol, sorbitol, trehalose, glycerol, dextrose, fructose, pentoses, hexoses, xylitol, and mixtures thereof.
42. The dosage form of any of claims 1 to 4 wherein the phospholipid surface active substance comprises a mixture of phospholipids.
43. The dosage form of any of claims 1 to 4 wherein the phospholipid surface active substance is selected from the group consisting of saturated phospholipids, unsaturated phospholipids, naturally derived phospholipids, synthetic phospholipids, and semisynthetic phospholipids.
44. The dosage form of any of claims 1 to 4 wherein the phospholipid surface active substance is selected from the group consisting of Lipoid E80, Lipoid EPC, Lipoid SPC, DMPG, Phospholipon 100H, a hydrogenated soybean phosphatidylcholine, Phospholipon 90H, Lipoid SPC-3, egg phospholipid, purified egg phospholipid, and mixtures thereof.
45. The dosage form of any of claims 1 to 4 that comprises a capsule.
46. The dosage form of any of claims 1 to 4 that comprises a tablet.
47. The dosage form of any of claims 1 to 4 that comprises a powder dispersible in water or a beverage.
48. The dosage form of any of claims 1 to 4 further comprising a bulking agent.
49. A process for preparing a dosage form of any of claims 1 to 4 comprising the steps of:

WO 02/067901

PCT/US01/12747

63

- (a) mixing at high shear an admixture of fenofibrate and a phospholipid substance in an aqueous carrier in the absence of an organic solvent within a first temperature range at or above the melting point of fenofibrate to form a heated suspension wherein fenofibrate is molten;
 - (b) homogenizing said heated suspension in a first pressure range and within said first temperature range to form a heated homogenate containing fenofibrate;
 - (c) cooling said heated homogenate to a second temperature range below the melting temperature of fenofibrate to form a transiently stable cooled homogenate containing fenofibrate;
 - (d) applying a particle stabilizing energetic process to said cooled homogenate within a second temperature range below the melting temperature of fenofibrate and in a second pressure range to form a cooled dispersion of small particles containing fenofibrate, and
 - (e) drying said cooled dispersion to form dried small particles containing fenofibrate.
50. The process of claim 49 further comprising the step of adding a statin in any of steps (a) through (d).
51. The process of claim 50 where the statin is water-soluble.
52. The process of claim 50 where the statin is water insoluble or poorly water-soluble.
53. The process of claim 50 further comprising the addition of one or more bulking agents in any of steps (a) through (d).
54. The process of claim 53 where the bulking agent is selected from the group consisting of a monosaccharide, a disaccharide, a trisaccharide, sucrose, raffinose, lactose, mannitol, sorbitol, trehalose, glycerol, dextrose, fructose, a sugar, a pentose, a hexose, xylitol, and mixtures thereof.
55. The process of claim 53 wherein the bulking agent is selected from the group consisting of trehalose, sucrose, raffinose, sorbitol and mixtures thereof.
56. The dosage form of any of claims 1 to 4 prepared by a process comprising blending dried small particles containing fenofibrate stabilized by a phospholipid surface active substance with a statin.
57. The dosage form of any of claims 1 to 4 further comprising one or more pharmaceutically acceptable excipients.
58. The process of claim 49 where the phospholipid substance is selected from the group consisting of Lipoid E80, Lipoid EPC, Lipoid SPC, DMPG, Phospholipon 100H, Lipoid SPC-3, egg phospholipid, purified egg phospholipid, and mixtures thereof.
59. The process of claim 49 where the phospholipid substance is Lipoid E80.
60. The process of claim 49 wherein the first temperature range is from the melting point of fenofibrate to 20 °C above the melting point of fenofibrate.
61. The process of claim 49 wherein the second temperature range is from 4 °C to 40 °C and fenofibrate is not molten.
62. The process of claim 49 wherein the aqueous carrier is selected from the group consisting of water, sterile water, water for injection, and phosphate buffered water having a pH from 4 to 10.

WO 02/067901

PCT/US01/12747

64

63. The process of claim 49 wherein the aqueous carrier is phosphate buffered water having a pH from 7 to 9.
64. The process of claim 49 wherein the first pressure range is from 2,000 to 30,000 psi.
65. The process of claim 49 wherein the second pressure range is 18,000 to 5,000 psi.
- 5 66. The process of claims 49 wherein the small particles have size in the range from 0.05 to 2 micrometers.
67. A method of treatment of dyslipidemia and dyslipoproteinemia in a patient comprising the administration to said patient of a dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is at least 80% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed a meal containing fat.
- 10
68. A method of treatment of dyslipidemia and dyslipoproteinemia in a patient comprising the administration to said patient of a dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is greater than 80% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat.
- 15
69. A method of treatment of dyslipidemia and dyslipoproteinemia in a patient comprising the administration to said patient of an oral dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species into the blood of said patient when fasted that is between 85% and 115% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount into the blood of said patient when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat.
- 20
70. A method of treatment of dyslipidemia and dyslipoproteinemia in a patient comprising the administration to said patient of an oral dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is at least 85% of the
- 25
- 30
- 35

WO 02/067901

PCT/US01/12747

65

AUC quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat.

71. The method of treatment of claims 67 to 70 where the administration is one a day.
72. The method of treatment of claims 67 to 70 where the administration is twice a day.
- 5 73. The method of treatment of claims 67 to 70 where the administration is three to five times a day.
74. The method of treatment of claims 67 to 70 where the dyslipidemia comprises hypercholesterolemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridaemia or combinations thereof.
75. The tablet of claim 46 selected from the group consisting of a film-coated tablet, a moisture resistant tablet, and a tablet coated with a pharmaceutically acceptable polymer.
- 10 76. A capsule or tablet dosage form for oral administration comprising a pharmaceutically effective amount of a composition containing a statin and small particles of a fibrate stabilized by a phospholipid stabilizing agent, a sugar, and optionally a carbohydrate-derived alcohol wherein said amount of said dosage form provides a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective level of fibrate active species into the blood of a patient in a fasted state
- 15 that differs by less than 20% of the level of said fibrate active species that said patient receives in a fed state.
77. A dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin, a carbohydrate bulking agent, and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective
- 20 quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is at least 80% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed a meal containing fat.
78. A dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin, a
- 25 carbohydrate bulking agent, and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is greater than 80% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed at
- 30 least 1000 calories 50 % of which are from fat.
79. An oral dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin, a carbohydrate bulking agent, and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically
- 35 effective quantity of fenofibrate active species into the blood of said patient when fasted that is

WO 02/067901

PCT/US01/12747

66

- between 85% and 115% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount into the blood of said patient when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat.
80. An oral dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin, a carbohydrate bulking agent, and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is at least 85% of the AUC quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat.
81. The dosage form of any of claims 77 to 80 wherein the microparticles have been prepared in the presence of the phospholipid surface active substance.
82. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the statin is water-soluble.
83. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the statin is water insoluble or poorly water-soluble.
84. The dosage form of claim 83 where the statin is in the form of a microparticle or is a constituent of a microparticle.
85. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the statin is in the form of a microparticle that is stabilized by one or more surface active substance or is a constituent of a microparticle that is stabilized by one or more surface active substance.
86. The dosage form of claim 85 where the surface active substance comprises a phospholipid.
87. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the statin is selected from the group consisting of lovastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin, itavastatin, and cerivastatin.
88. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the statin is lovastatin.
89. The dosage form of claim 88 where the lovastatin is present in the range of 2 mg to 50 mg.
90. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the statin is pravastatin.
91. The dosage form of claim 90 where the pravastatin is present in the range of 2 mg to 50 mg.
92. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the statin is simvastatin.
93. The dosage form of claim 92 where the simvastatin is present in the range of 2 mg to 100 mg.
94. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the statin is atorvastatin.
95. The dosage form of claim 94 where the atorvastatin is present in the range of 2 mg to 100 mg.
96. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the statin is rosuvastatin.
97. The dosage form of claim 96 where the rosuvastatin is present in the range of 2 mg to 100 mg.
98. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the statin is fluvastatin.
99. The dosage form of claim 98 where the fluvastatin is present in the range of 2 mg to 50 mg.
100. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the statin is itavastatin.

WO 02/067901

PCT/US01/12747

67

101. The dosage form of claim 100 where the itavastatin is present in the range of 0.2 mg to 100 mg.
102. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the statin is cerivastatin.
103. The dosage form of claim 102 where the cerivastatin is present in the range of 0.05 mg to 2 mg.
104. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the fenofibrate is a solid.
- 5 105. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the fenofibrate is crystalline.
106. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the microparticles have a volume weighted mean size smaller than 5 micrometers.
107. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the microparticles have a volume weighted mean size smaller than 4 micrometers.
- 10 108. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the microparticles have a volume weighted mean size smaller than 3 micrometers.
109. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the microparticles have a volume weighted mean size smaller than 2 micrometers.
110. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the microparticles have a volume weighted mean size smaller than 1 micrometers.
- 15 111. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the microparticles have a volume weighted mean size smaller than 0.5 micrometers.
112. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the microparticles have been prepared by a process selected from the group consisting of homogenization, microfluidization, hot melt microfluidization, and sonication.
- 20 113. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the microparticles have been prepared by a process selected from the group consisting of a milling process, a precipitation process, an emulsification process, a solvent evaporation spray process, a particle preparation process that utilizes a liquefied gas, and a particle preparation process that utilizes a supercritical fluid.
- 25 114. The dosage form of any of claims 77 to 80 that contains a weight of fenofibrate in the range from 40 mg to 300 mg.
115. The dosage form of any of claims 77 to 80 that contains a weight of fenofibrate selected from the group consisting of 40 mg, 50 mg, 51 mg, 52 mg, 53 mg, 54 mg, 67 mg, 100 mg, 102 mg, 103 mg, 104 mg, 134 mg, 150 mg, 153 mg, 156 mg, 159 mg, 160 mg, 200 mg, 213 mg, 250 mg, and 300 mg of fenofibrate.
- 30 116. The dosage form of any of claims 77 to 80 further comprising one or more pharmaceutically acceptable excipient.
117. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the carbohydrate is a sugar.
118. The dosage form of any of claims 77 to 80 where the carbohydrate is selected from the group consisting of monosaccharides, disaccharides, trisaccharides, sucrose, raffinose, lactose, mannitol, sorbitol, trehalose, glycerol, dextrose, fructose, pentoses, hexoses, xylitol, and mixtures thereof.
- 35

WO 02/067901

PCT/US01/12747

68

119. The dosage form of any of claims 77 to 80 wherein the phospholipid surface active substance comprises a mixture of phospholipids.
120. The dosage form of any of claims 77 to 80 wherein the phospholipid surface active substance is selected from the group consisting of saturated phospholipids, unsaturated phospholipids, naturally derived phospholipids, synthetic phospholipids, and semisynthetic phospholipids.
121. The dosage form of any of claims 77 to 80 wherein the phospholipid surface active substance is selected from the group consisting of Lipoid E80, Lipoid EPC, Lipoid SPC, DMPG, Phospholipon 100H, a hydrogenated soybean phosphatidylcholine, Phospholipon 90H, Lipoid SPC-3, egg phospholipid, purified egg phospholipid, and mixtures thereof.
122. The dosage form of any of claims 77 to 80 that comprises a capsule.
123. The dosage form of any of claims 77 to 80 that comprises a tablet.
124. The dosage form of any of claims 77 to 80 that comprises a powder dispersible in water or a beverage.
125. A process for preparing a dosage form of any of claims 77 to 80 comprising the steps of:
- (a) mixing at high shear an admixture of fenofibrate and a phospholipid substance in an aqueous carrier in the absence of an organic solvent within a first temperature range at or above the melting point of fenofibrate to form a heated suspension wherein fenofibrate is molten;
 - (b) homogenizing said heated suspension in a first pressure range and within said first temperature range to form a heated homogenate containing fenofibrate;
 - (c) cooling said heated homogenate to a second temperature range below the melting temperature of fenofibrate to form a transiently stable cooled homogenate containing fenofibrate;
 - (d) applying a particle stabilizing energetic process to said cooled homogenate within a second temperature range below the melting temperature of fenofibrate and in a second pressure range to form a cooled dispersion of small particles containing fenofibrate, and
 - (e) drying said cooled dispersion to form dried small particles containing fenofibrate,
- wherein the process further comprises the addition of a carbohydrate bulking agent at any of the steps (a) through (e) and wherein the process further comprises the addition of a statin in any of steps (a) through (e).
126. The process of claim 125 where the statin is water-soluble.
127. The process of claim 125 where the statin is water insoluble or poorly water-soluble.
128. The process of claim 125 further comprising the addition of another bulking agent in any of steps (a) through (e).
129. The process of claim 125 where the carbohydrate is a sugar.
130. The process of claim 125 where the carbohydrate is selected from the group consisting of a monosaccharide, a disaccharide, a trisaccharide, sucrose, raffinose, lactose, mannitol, sorbitol, trehalose, glycerol, dextrose, fructose, a sugar, a pentose, a hexose, xylitol, and mixtures thereof.

WO 02/067901

PCT/US01/12747

69

131. The process of claim 125 wherein the bulking agent is selected from the group consisting of trehalose, sucrose, raffinose, sorbitol and mixtures thereof.
132. The dosage form of any of claims 77 to 80 prepared by a process comprising blending dried small particles containing fenofibrate stabilized by a phospholipid surface active substance with a statin.
133. The dosage form of any of claims 77 to 80 further comprising one or more pharmaceutically acceptable excipients.
134. The process of claim 125 where the phospholipid substance is selected from the group consisting of Lipoid E80, Lipoid EPC, Lipoid SPC, DMPG, Phospholipon 100H, Lipoid SPC-3, egg phospholipid, purified egg phospholipid, and mixtures thereof.
135. The process of claim 125 where the phospholipid substance is Lipoid E80.
136. The process of claim 125 wherein the first temperature range is from the melting point of fenofibrate to 20 °C above the melting point of fenofibrate.
137. The process of claim 125 wherein the second temperature range is from 4 °C to 40 °C and fenofibrate is not molten.
138. The process of claim 125 wherein the aqueous carrier is selected from the group consisting of water, sterile water, water for injection, and phosphate buffered water having a pH from 4 to 10.
139. The process of claim 125 wherein the aqueous carrier is phosphate buffered water having a pH from 7 to 9.
140. The process of claim 125 wherein the first pressure range is from 2,000 to 30,000 psi.
141. The process of claim 125 wherein the second pressure range is 18,000 to 5,000 psi.
142. The process of claims 125 wherein the small particles have size in the range from 0.05 to 2 micrometers.
143. A method of treatment of dyslipidemia and dyslipoproteinemia in a patient comprising the administration to said patient of a dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin, a carbohydrate bulking agent, and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is at least 80% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed a meal containing fat.
144. A method of treatment of dyslipidemia and dyslipoproteinemia in a patient comprising the administration to said patient of a dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin, a carbohydrate bulking agent, and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the

WO 02/067901

PCT/US01/12747

70

statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is greater than 80% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount to said patient when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat.

- 5 145. A method of treatment of dyslipidemia and dyslipoproteinemia in a patient comprising the administration to said patient of an oral dosage form of a pharmaceutical composition comprising a combination of a statin, a carbohydrate bulking agent, and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species into the blood of said
- 10 patient when fasted that is between 85% and 115% of the quantity of fenofibrate active species provided by said amount into the blood of said patient when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat.
146. A method of treatment of dyslipidemia and dyslipoproteinemia in a patient comprising the administration to said patient of an oral dosage form of a pharmaceutical composition comprising a
- 15 combination of a statin, a carbohydrate bulking agent, and microparticles of fenofibrate that are stabilized by a phospholipid surface active substance, wherein the dosage form provides to a human patient in need of treatment by the statin and fenofibrate a therapeutically effective dose of the statin and a therapeutically effective quantity of fenofibrate active species to said patient when fasted that is at least 85% of the AUC quantity of fenofibrate active species provided by said
- 20 amount to said patient when fed at least 1000 calories 50 % of which are from fat.
147. The method of treatment of claims 143 to 146 where the administration is one a day.
148. The method of treatment of claims 143 to 146 where the administration is twice a day.
149. The method of treatment of claims 143 to 146 where the administration is three to five times a day.
- 25 150. The method of treatment of claims 143 to 146 where the dyslipidemia comprises hypercholesterolemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridaemia or combinations thereof.
151. The tablet of claim 123 selected from the group consisting of a film-coated tablet, a moisture resistant tablet, and a tablet coated with a pharmaceutically acceptable polymer.
152. The process of claim 49 or claim 125 where the cooled dispersion is dried by spray drying or
- 30 by lyophilization.

WO 02/067901

PCT/US01/12747

1/2

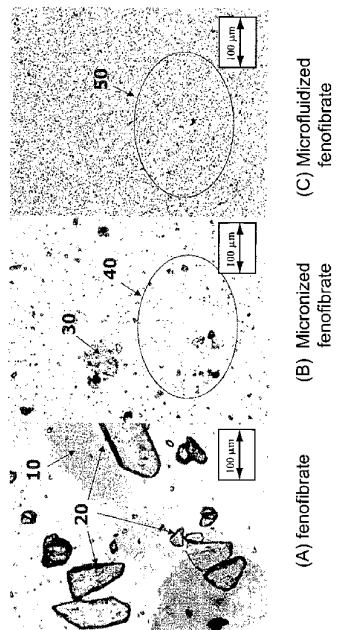


Fig.1 Optical microscopic comparison of microfluidized fenofibrate with micronized fenofibrate and fenofibrate

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/067901

PCT/US01/12747

2/2

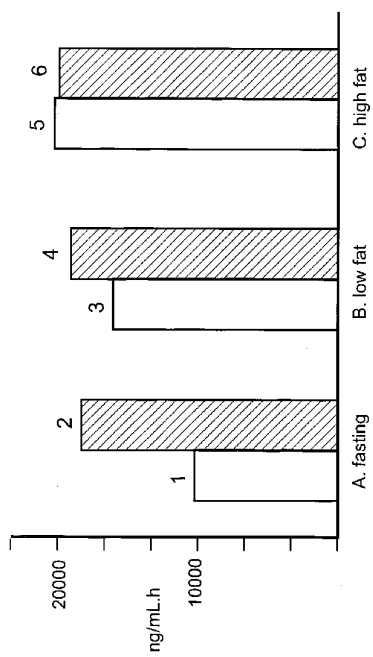


Fig.2 Comparison of oral bioavailability of phospholipid stabilized microparticles of fenofibrate versus micronized fenofibrate in fasted, low fat fed, and high fat fed conditions.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PC1703 01/12747	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/14 A61K31/366 A61P3/06 //(A61K31/366, 31:216)	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, PAJ, EPO-Internal	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.
A	WO 00 37078 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 29 June 2000 (2000-06-29) cited in the application page 5, line 17 - line 20 page 9 -page 11; examples 3-10 1-152
A	WO 00 30616 A (RTP PHARMA INC.) 2 June 2000 (2000-06-02) cited in the application the whole document page 11; examples 4,6 1-152
A	WO 98 35666 A (NANOSYSTEMS LLC) 20 August 1998 (1998-08-20) claim 1 page 24, line 7 -page 26, line 15 1-152
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.	
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed **T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *S* document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 30 January 2002	Date of mailing of the international search report 07/02/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2 NL - 2280 LV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2940, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/JP 01/12747

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0037078 A	29-06-2000	DE 19858789 A1	21-06-2000
		AU 3035600 A	12-07-2000
		BR 9916270 A	04-09-2001
		CN 1330544 T	09-01-2002
		WO 0037078 A1	29-06-2000
		EP 1140082 A1	10-10-2001
WO 0030616 A	02-06-2000	AU 1737500 A	13-06-2000
		BR 9915738 A	02-10-2001
		CZ 20011739 A3	17-10-2001
		EP 1133281 A1	19-09-2001
		NO 20012467 A	18-07-2001
		WO 0030616 A1	02-06-2000
WO 9835666 A	20-08-1998	WO 9835666 A1	20-08-1998
		US 6068858 A	30-05-2000
		US 6221400 B1	24-04-2001
		US 6045829 A	04-04-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/216	A 6 1 K 31/216	
A 6 1 K 31/22	A 6 1 K 31/22	
A 6 1 K 31/366	A 6 1 K 31/366	
A 6 1 K 31/40	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/404	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/4418	A 6 1 K 31/4418	
A 6 1 K 31/505	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 47/24	A 6 1 K 47/24	
A 6 1 K 47/26	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 P 3/00	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(74)代理人 100096013
弁理士 富田 博行

(74)代理人 100104374
弁理士 野矢 宏彰

(72)発明者 ギヴァルッチ, ポルーヘンリー
カナダ国ケベック エイチ3エル 3シー1, モントリオール, ジャンヌーマンス 10420

(72)発明者 パリク, インドゥ
アメリカ合衆国ノース・カロライナ州27514, チャペル・ヒル, ブッカー・クリーク・ロード
2558

(72)発明者 スノウ, ロバート・エイ
アメリカ合衆国ペンシルバニア州19380, ウェスト・チェスター, カーティン・レーン 118

Fターム(参考) 4C076 AA29 AA36 AA44 AA53 BB01 CC21 DD63Q DD67Y FF04 FF63
GG08 GG11
4C084 AA02 AA03 BA01 BA08 BA19 BA28 CA59 MA02 MA05 MA35
MA37 MA43 MA52 NA03 NA05 NA14 ZC331
4C086 AA01 AA02 BA17 BC05 BC13 BC17 BC42 MA02 MA04 MA35
MA37 MA43 MA52 NA03 NA05 NA14 ZC33
4C206 AA01 AA02 DB02 DB25 DB43 DB56 MA02 MA04 MA55 MA57
MA63 MA72 NA03 NA05 NA14 ZC33