

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成20年7月3日(2008.7.3)

【公表番号】特表2004-509146(P2004-509146A)

【公表日】平成16年3月25日(2004.3.25)

【年通号数】公開・登録公報2004-012

【出願番号】特願2002-528263(P2002-528263)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/216 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/216

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/26

A 6 1 P 3/06

【手続補正書】

【提出日】平成20年4月16日(2008.4.16)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リン脂質界面活性物質によって安定化される固体フィブレート微粒子を含む、経口投与される薬剤組成物であって、前記微粒子がリン脂質界面活性物質の存在下で製造され、前記組成物の治療有効量が、前記フィブレートによる治療を必要とする絶食ヒト患者に、高脂肪食を給食された場合の前記患者に前記量によって供給される前記フィブレート活性種量の 90%より大きいフィブレート活性種量を供給する前記薬剤組成物。

【請求項 2】

フィブレートがフェノフィブレートである、請求項 1 に記載の 薬剤組成物。

【請求項 3】

フェノフィブレート微粒子が、

(a) フェノフィブレートとリン脂質物質との混合物を有機溶媒の不存在的下の水性キャリア中で、フェノフィブレートの融点以上の第 1 温度範囲内において高剪断混合して、フェノフィブレートが溶融している加熱懸濁液を形成する工程；

(b) 前記加熱懸濁液を第 1 圧力範囲内及び前記第 1 温度範囲内においてホモジナイズして、フェノフィブレートを含む加熱ホモジネートを形成する工程；

(c) 前記加熱ホモジネートをフェノフィブレードの融解温度未満の第2温度範囲に冷却して、フェノフィブレードを含有する、過渡的に安定な冷却ホモジネートを形成する工程；

(d) 前記冷却ホモジネートに粒子安定化エネルギープロセスをフェノフィブレードの融解温度未満の第2温度範囲内及び第2圧力範囲内において適用して、フェノフィブレード含有小粒子の冷却分散系を形成する工程；及び

(e) 前記冷却分散系を乾燥させて、フェノフィブレード含有乾燥小粒子を形成する工程を含む方法によって調製される、請求項1又は2に記載の組成物。

【請求項4】

増量剤が工程(a)～(d)のいずれかにおいて加えられる、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

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、マルトデキストロース、フルクトース、糖、ペントース、ヘキソース、キシリトール及びこれらの混合物から成る群から選択される、請求項3又は4に記載の方法。

【請求項6】

第1温度範囲がフェノフィブレードの融点以上である、請求項3に記載の方法。

【請求項7】

第2温度範囲がフェノフィブレードの融点未満である、請求項3に記載の方法。

【請求項8】

リン脂質界面活性物質によって安定化される固体フィブレード微粒子を含む、治療有効な経口投与形を哺乳動物(ヒトを除く)に1日1回投与することを含む、前記哺乳動物におけるディスリペミアとディスリボロプロテインミアの治療方法であって、前記投与形が絶食状態の前記哺乳動物の血液中に、給食状態の前記哺乳動物の血液中に前記投与形によって供給される前記フィブレードのAUC量の少なくとも90%である、治療有効量の前記フィブレードを供給する前記治療方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0241

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0241】

【表 9】

パラメーター (N=24)	本発明の160mgフェノフィプレート製剤、低脂肪食を給食			200mg Tricor (登録商標)、低脂肪食を給食		
	平均値	+/- SD	CV (%)	平均値	+/- SD	CV (%)
AUC ₀₋₄ = 線形台形公式によって算出した実験曲線下面積(ng.h/mL)	137587.71	48203.28	35.03	149272.07	58621.21	39.27
AUC _{0-∞} = 無限大に補外した曲線下面積(ng.h/mL)	140067.57	49380.22	35.25	152599.13	60529.39	39.67
C _{max} = 最大血漿濃度(ng/mL)	11204.05	2507.73	22.38	10401.84	3039.54	29.22
%補外	1.76	1.13	63.91	2.12	1.22	57.83
t _{max} = 最大血漿濃度に達するまでの時間(時間、h)	3.21	1.10	34.36	4.75	0.90	18.88
k _e = 消失速度定数(h ⁻¹)	0.0507	0.0220	43.51	0.0449	0.0177	39.37
t _{1/2α} = 消失半減期(h)	15.72	5.47	34.76	17.77	6.51	36.63
F _{rel} = 相対的バイオアベイラビリティ (%)	94.05	12.36	13.14	100.00	0.00	-
	AUC ₀₋₄		AUC _{0-∞}	C _{max}		
最小二乗平均法を用いて算出した最小二乗平均値の比率(対数変換データ)	94.09%		93.69%	110.73%		
算術平均法を用いて算出した算術平均値の比率(非変換データ)	92.17%		91.79%	107.71%		
対数変換データを用いた90%幾何学的信頼区間	89.15% - 99.31%		89.09% - 98.53%	101.84% - 120.39%		
対象内CV	10.27%		9.58%	15.98%		

【本発明の態様】

【1】

リン脂質界面活性物質によって安定化される固体フィブレート微粒子を含む治療有効な経口投与形を哺乳動物に投与することを含む、前記哺乳動物におけるディスリピデミア又はディスリポプロテインemiaの治療方法であって、前記投与形が絶食状態の前記患者の血液中に、給食状態の前記患者の血液中に前記投与形によって供給される前記フィブレートのAUC量の少なくとも90%である、前記フィブレートの治療有効量を供給する前記方法。

【2】

ディスリピデミア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又はこれらの組み合わせを含む、1記載の方法。

【3】

フィブレートが弱水溶性又は水不溶性である、1記載の方法。

【4】

錠剤、フィルムコート錠、耐湿性錠剤及び製薬的に受容されるポリマーによって被覆された錠剤並びにカプセル剤から成る群から選択される、1記載の投与形。

【5】

リン脂質界面活性物質によって安定化される固体フェノフィブレート微粒子を含む治療有効な経口投与形をヒト患者に投与することを含む、前記ヒト患者におけるディスリピデミア又はディスリポプロテインemiaの治療方法であって、前記投与形が絶食状態の前記患者の血液中に、給食状態の前記患者の血液中に前記投与形によって供給される前記フェノフ

ィブレート活性種のAUC量の少なくとも90%である、前記フェノフィブレート活性種の治療有効量を供給する前記方法。

[6]

リン脂質界面活性物質によって安定化される固体フィブレート微粒子を含む、経口投与される薬剤組成物であって、前記微粒子がリン脂質界面活性物質の存在下で製造され、前記組成物の治療有効量が、前記フィブレートによる治療を必要とする絶食ヒト患者に、高脂肪食を給食された場合の前記患者に前記量によって供給される前記フィブレート活性種量の90%より大きいフィブレート活性種量を供給する前記薬剤組成物。

[7]

リン脂質界面活性物質によって安定化される固体フェノフィブレート微粒子を含む、経口投与される薬剤組成物であって、前記微粒子がリン脂質界面活性物質の存在下で製造され、前記組成物の治療有効量が、前記フェノフィブレートによる治療を必要とする絶食ヒト患者に、高脂肪食を給食された場合の前記患者に前記量によって供給される前記フェノフィブレート活性種量の90%より大きいフェノフィブレート活性種量を供給する前記薬剤組成物。

[8]

リン脂質安定剤によって安定化されるフィブレート小粒子と、糖と、任意に炭水化物由来アルコールとの組成物の製薬的有效量を含む、経口投与用カプセル又は錠剤又は粉末又は顆粒投与形であって、前記投与形の前記量が、患者が給食状態に受容する前記フィブレート活性種レベルの25%未満だけ異なるレベルのフィブレート活性種を絶食状態の前記患者の血液中に供給する前記投与形。

[9]

リン脂質安定剤によって安定化されるフィブレート小粒子と、糖と、任意に炭水化物由来アルコールとの組成物の製薬的有效量を含む、経口投与用カプセル又は錠剤又は粉末又は顆粒投与形であって、前記投与形の前記量が、患者が給食状態に受容する前記フィブレート活性種レベルの20%未満だけ異なるレベルのフィブレート活性種を絶食状態の前記患者の血液中に供給する前記投与形。

[10]

リン脂質安定剤によって安定化されるフィブレート小粒子と、糖と、任意に炭水化物由来アルコールとの組成物の製薬的有效量を含む、経口投与用カプセル又は錠剤又は粉末又は顆粒投与形であって、前記投与形の前記量が、患者が給食状態に受容する前記フィブレート活性種レベルの15%未満だけ異なるレベルのフィブレート活性種を絶食状態の前記患者の血液中に供給する前記投与形。

[11]

リン脂質安定剤によって安定化されるフィブレート小粒子と、糖と、任意に炭水化物由来アルコールとの組成物の製薬的有效量を含む、経口投与用カプセル又は錠剤又は粉末又は顆粒投与形であって、前記投与形の前記量が、患者が給食状態に受容する前記フィブレート活性種レベルの10%未満だけ異なるレベルのフィブレート活性種を絶食状態の前記患者の血液中に供給する前記投与形。

[12]

リン脂質安定剤によって安定化されるフィブレート小粒子と、糖と、任意に炭水化物由来アルコールとの組成物の製薬的有效量を含む、経口投与用カプセル又は錠剤又は粉末又は顆粒投与形であって、前記投与形の前記量が、患者が給食状態に受容する前記フィブレート活性種レベルの5%未満だけ異なるレベルのフィブレート活性種を絶食状態の前記患者の血液中に供給する前記投与形。

[13]

乾燥したフィルムコーティングを含む、1～12のいずれかに記載の錠剤投与形。

[14]

コーティングに製薬的に受容されるポリマーを含む、1～13のいずれかに記載の錠剤投与形。

[1 5]

コーティングに製薬的に受容される炭水化物を含む、1～14のいずれかに記載の錠剤投与形。

[1 6]

コーティング中の炭水化物が糖である、15記載の錠剤投与形。

[1 7]

フィブレートがフェノフィブレートである、1、6、8、9、10、11及び12のいずれかに記載の投与形。

[1 8]

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、マルトデキストロース、フルクトース、糖、ペントース、ヘキソース、キシリトール及びこれらの混合物から成る群から選択される1種類以上の賦形剤をさらに含む、1～17のいずれかに記載の投与形。

[1 9]

リン脂質界面活性物質がリン脂質の混合物を含む、1～18のいずれかに記載の投与形。

[2 0]

リン脂質界面活性物質が卵リン脂質、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及びこれらの混合物から成る群から選択される、1～19のいずれかに記載の組成物。

[2 1]

固体フェノフィブレートが結晶質である、5又は7に記載の組成物。

[2 2]

微粒子が5 μm より小さい、1～21のいずれかに記載の投与形。

[2 3]

微粒子が4 μm より小さい、1～22のいずれかに記載の投与形。

[2 4]

微粒子が3 μm より小さい、1～23のいずれかに記載の投与形。

[2 5]

微粒子が2 μm より小さい、1～24のいずれかに記載の投与形。

[2 6]

微粒子が1 μm より小さい、1～25のいずれかに記載の投与形。

[2 7]

微粒子が0.5 μm より小さい、1～26のいずれかに記載の投与形。

[2 8]

微粒子がホモジナイゼーション、ミクロ流動化、ホットメルトミクロ流動化及び音波処理、沈降、媒質ミル磨砕、ボールミル磨砕、及びジェットミル磨砕から成る群から選択される方法によって調製される、1～27のいずれかに記載の投与形。

[2 9]

微粒子がホモジナイゼーション、ミクロ流動化又はホットメルトミクロ流動化の方法によって調製される、1～28のいずれかに記載の投与形。

[3 0]

治療有効量がフェノフィブレート 50 mg、フェノフィブレート 51 mg、フェノフィブレート 52 mg、フェノフィブレート 53 mg、フェノフィブレート 54 mg、フェノフィブレート 67 mg、フェノフィブレート 100 mg、102 mgのフェノフィブレート 102 mg、フェノフィブレート 103 mg、104 mgのフェノフィブレート 104 mg、フェノフィブレート 134 mg、フェノフィブレート 150 mg、フェノフィブレート 153 mg、フェノフィブレート 156 mg、フェノフィブレート 159 mg、フェノフィブレート 160 mg、フェノフィブレート 200 mg、フェノフィブレート 213 mg、フェノフィブレート 250 mg、及びフェ

ノフィブレート 300mg から成る群から選択される、1～29のいずれかに記載の投与形。

[3 1]

リン脂質界面活性物質によって安定化される固体フェノフィブレート微粒子を含む、経口投与される薬剤組成物であって、前記微粒子が前記リン脂質界面活性物質の存在下で調製され、前記組成物の治療有効量がフェノフィブレートによる治療を必要とする絶食ヒト患者に、その50%が脂肪からである少なくとも1000カロリーを給食された場合の前記患者に前記量によって供給されるフェノフィブレート活性種量の85%より大きい量のフェノフィブレート活性種を供給する前記薬剤組成物。

[3 2]

リン脂質界面活性物質によって安定化される固体フェノフィブレート微粒子を含む、経口投与される薬剤組成物であって、前記微粒子が前記リン脂質界面活性物質の存在下で調製され、前記組成物の治療有効量がフェノフィブレートによる治療を必要とする絶食ヒト患者に、その50%が脂肪からである少なくとも1000カロリーを給食された場合の前記患者に前記量によって供給されるフェノフィブレート活性種量の90%より大きい量のフェノフィブレート活性種を供給する前記薬剤組成物。

[3 3]

リン脂質界面活性物質によって安定化される固体フェノフィブレート微粒子を含む、経口投与される薬剤組成物であって、前記微粒子が前記リン脂質界面活性物質の存在下で調製され、前記組成物の治療有効量がフェノフィブレートによる治療を必要とする絶食ヒト患者に、その50%が脂肪からである少なくとも1000カロリーを給食された場合の前記患者に前記量によって供給されるフェノフィブレート活性種量の95%より大きい量のフェノフィブレート活性種を供給する前記薬剤組成物。

[3 4]

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、マルトデキストロース、フルクトース、糖、ペントース、ヘキソース、キシリトール及びこれらの混合物から成る群から選択される1種類以上の賦形剤をさらに含む、1～33のいずれかに記載の組成物。

[3 5]

リン脂質界面活性物質が卵リン脂質、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及びこれらの混合物から成る群から選択される、31～33のいずれかに記載の組成物。

[3 6]

微粒子がホモジナイゼーション、ミクロ流動化、ホットメルトミクロ流動化及び音波処理から成る群から選択される方法によって調製される、31～33のいずれかに記載の組成物。

[3 7]

フェノフィブレート微粒子が、(a)フェノフィブレートとリン脂質物質との混合物を有機溶媒の不存在的な水性キャリアー中で、フェノフィブレートの融点以上の第1温度範囲内において高剪断混合して、フェノフィブレートが溶融している加熱懸濁液を形成する工程；(b)前記加熱懸濁液を第1圧力範囲内及び前記第1温度範囲内においてホモジナイズして、フェノフィブレートを含む加熱ホモジネートを形成する工程；(c)前記加熱ホモジネートをフェノフィブレートの融解温度未満の第2温度範囲に冷却して、フェノフィブレートを含む、過渡的に安定な冷却ホモジネートを形成する工程；(d)前記冷却ホモジネートに粒子安定化エネルギープロセスをフェノフィブレートの融解温度未満の第2温度範囲内及び第2圧力範囲内において適用して、フェノフィブレート含有小粒子の冷却分散系を形成する工程；及び(e)前記冷却分散系を乾燥させて、フェノフィブレート含有乾燥小粒子を形成する工程を含む方法によって調製される、1～36のいずれかに記載の組成物。

[3 8]

混合物が増量剤をさらに含む、37記載の方法。

[3 9]

加熱懸濁液が増量剤をさらに含む、37記載の方法。

[4 0]

加熱ホモジネートが増量剤をさらに含む、37記載の方法。

[4 1]

冷却ホモジネートが増量剤をさらに含む、37記載の方法。

[4 2]

冷却分散系が増量剤をさらに含む、37記載の方法。

[4 3]

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、マルトデキストロース、フルクトース、糖、ペントース、ヘキソース、キシリトール及びこれらの混合物から成る群から選択される、37～42のいずれかに記載の方法。

[4 4]

増量剤がマンニトール、トレハロース、スクロース、ソルビトール、及びこれらの混合物から成る群から選択される、37～42のいずれかに記載の方法。

[4 5]

増量剤がトレハロースである、37～42のいずれかに記載の方法。

[4 6]

増量剤がスクロースとソルビトールとの混合物である、37～42のいずれかに記載の方法。

[4 7]

リン脂質物質が卵リン脂質、Lipoid E80、Lipoid EPC、Lipoid SPC、DMPG、Phospholipon 100H、Lipoid SPC-3、及びこれらの混合物から成る群から選択される、37記載の方法。

[4 8]

リン脂質物質がLipoid E80である、37記載の方法。

[4 9]

リン脂質が約0.5%～約5%の量で存在する、37記載の方法。

[5 0]

リン脂質が約0.5%～約15%の量で存在する、37記載の方法。

[5 1]

第1温度範囲がフェノフィブレードの融点以上である、37記載の方法。

[5 2]

第1温度範囲がフェノフィブレードの融点からフェノフィブレードの融点を20 越えるまでである、37記載の方法。

[5 3]

第2温度範囲がフェノフィブレードの融点未満である、37記載の方法。

[5 4]

第2温度範囲が4 ～40 であり、フェノフィブレードが溶融されない、37記載の方法。

[5 5]

水性キャリアが水、滅菌水、注射用水、及びpH4～10を有するリン酸塩緩衝化水から成る群から選択される、37記載の方法。

[5 6]

水性キャリアがpH7～9を有するリン酸塩緩衝化水である、37記載の方法。

[5 7]

水性キャリアがpH7.5～8.5を有するリン酸塩緩衝化水である、37記載の方法

°

[5 8]

第 1 圧力範囲が 2 , 0 0 0 ~ 3 0 , 0 0 0 p s i である、3 7 記載の方法。

[5 9]

第 2 圧力範囲が 1 8 , 0 0 0 ~ 5 , 0 0 0 p s i である、3 7 記載の方法。

[6 0]

小粒子が 0 . 0 5 ~ 2 μ m の範囲内のサイズを有する、3 7 記載の方法。

[6 1]

リン脂質界面活性物質によって安定化される固体フィブレート微粒子を含む、治療有効な経口投与形を哺乳動物に 1 日 1 回投与することを含む、前記哺乳動物におけるディスリビデミアとディスリポプロテインミアの治療方法であって、前記投与形が絶食状態の前記患者の血液中に、給食状態の前記患者の血液中に前記投与形によって供給される前記フィブレートの A U C 量の少なくとも 9 0 % である、治療有効量の前記フィブレートを供給する前記治療方法。

[6 2]

リン脂質界面活性物質によって安定化される固体フェノフィブレート微粒子を含む、治療有効な経口投与形を哺乳動物に 1 日 1 回投与することを含む、前記哺乳動物におけるディスリビデミアとディスリポプロテインミアの治療方法であって、前記投与形が絶食状態の前記患者の血液中に、給食状態の前記患者の血液中に前記投与形によって供給される前記フェノフィブレートの A U C 量の少なくとも 9 0 % である、治療有効量の前記フェノフィブレートを供給する前記治療方法。

[6 3]

錠剤を含む、5 9 又は 6 0 に記載の投与形。

[6 4]

リン脂質界面活性物質によって安定化される固体フェノフィブレート微粒子を含む、経口投与される薬剤組成物であって、前記微粒子が前記リン脂質界面活性物質の存在下で調製され、前記組成物の治療有効量がフェノフィブレートによる治療を必要とする絶食ヒト患者に、その 5 0 % が脂肪からである少なくとも 1 0 0 0 カロリーを給食された場合の前記患者に前記量によって供給されるフェノフィブレート量の 8 0 % より大きい量のフェノフィブレートを供給する前記薬剤組成物。

[6 5]

単糖類、二糖類、三糖類、スクロース、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、キシリトール及びこれらの混合物から成る群から選択される 1 種類以上の賦形剤をさらに含む、6 4 記載の組成物。

[6 6]

リン脂質界面活性物質がリン脂質の混合物を含む、6 4 又は 6 5 に記載の組成物。

[6 7]

リン脂質界面活性物質が L i p o i d E 8 0、L i p o i d E P C、L i p o i d S P C、D M P G、P h o s p h o l i p o n 1 0 0 H、水素化大豆ホスファチジルコリン、P h o s p h o l i p o n 9 0 H、L i p o i d S P C - 3 及びこれらの混合物から成る群から選択される、6 4 又は 6 5 に記載の組成物。

[6 8]

固体フェノフィブレートが結晶質である、6 4 又は 6 5 に記載の組成物。

[6 9]

微粒子が 5 μ m より小さい、6 4 又は 6 5 に記載の組成物。

[7 0]

微粒子が 4 μ m より小さい、6 4 又は 6 5 に記載の組成物。

[7 1]

微粒子が 3 μ m より小さい、6 4 又は 6 5 に記載の組成物。

[7 2]

微粒子が 2 μ m より小さい、6 4 又は 6 5 に記載の組成物。

[7 3]

微粒子が 1 μ m より小さい、6 4 又は 6 5 に記載の組成物。

[7 4]

微粒子が 0 . 5 μ m より小さい、6 4 又は 6 5 に記載の組成物。

[7 5]

微粒子がホモジナイゼーション、ミクロ流動化、ホットメルトミクロ流動化及び音波処理から成る群から選択される方法によって調製される、6 4 又は 6 5 に記載の組成物。

[7 6]

微粒子がホモジナイゼーション、ミクロ流動化又はホットメルトミクロ流動化の方法によって調製される、6 4 又は 6 5 に記載の組成物。

[7 7]

治療有効量がフェノフィブレート 5 0 m g、フェノフィブレート 6 7 m g、フェノフィブレート 1 0 0 m g、フェノフィブレート 1 3 4 m g、フェノフィブレート 1 5 0 m g、フェノフィブレート 1 6 0 m g、フェノフィブレート 2 0 0 m g、フェノフィブレート 2 1 3 m g、フェノフィブレート 2 5 0 m g、及びフェノフィブレート 3 0 0 m g から成る群から選択される、6 4 ~ 7 6 のいずれかに記載の組成物。

[7 8]

治療有効量の組成物がカプセル剤の投与形で投与される、6 4 又は 6 5 に記載の組成物。

[7 9]

治療有効量の組成物が錠剤の投与形で投与される、6 4 又は 6 5 に記載の組成物。

[8 0]

リン脂質界面活性物質によって安定化される固体フェノフィブレート微粒子を含む、経口投与される薬剤組成物であって、前記微粒子が前記リン脂質界面活性物質の存在下で調製され、前記組成物の治療有効量がフェノフィブレートによる治療を必要とする絶食ヒト患者に、その 5 0 % が脂肪からである少なくとも 1 0 0 0 カロリーを給食された場合の前記患者に前記量によって供給されるフェノフィブレート量の 8 5 % より大きい量のフェノフィブレートを供給する前記組成物。

[8 1]

リン脂質界面活性物質によって安定化される固体フェノフィブレート微粒子を含む、経口投与される薬剤組成物であって、前記微粒子が前記リン脂質界面活性物質の存在下で調製され、前記組成物の治療有効量がフェノフィブレートによる治療を必要とする絶食ヒト患者に、その 5 0 % が脂肪からである少なくとも 1 0 0 0 カロリーを給食された場合の前記患者に前記量によって供給されるフェノフィブレート量の 9 0 % より大きい量のフェノフィブレートを供給する前記組成物。

[8 2]

リン脂質界面活性物質によって安定化される固体フェノフィブレート微粒子を含む、経口投与される薬剤組成物であって、前記微粒子が前記リン脂質界面活性物質の存在下で調製され、前記組成物の治療有効量がフェノフィブレートによる治療を必要とする絶食ヒト患者に、その 5 0 % が脂肪からである少なくとも 1 0 0 0 カロリーを給食された場合の前記患者に前記量によって供給されるフェノフィブレート量の 9 5 % より大きい量のフェノフィブレートを供給する前記組成物。

[8 3]

単糖類、二糖類、三糖類、スクロース、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、キシリトール及びこれらの混合物から成る群から選択される 1 種類以上の賦形剤をさらに含む、8 0 又は 8 1 又は 8 2 記載の組成物。

[8 4]

リン脂質界面活性物質が L i p o i d E 8 0、L i p o i d E P C、L i p o i d

S P C、D M P G、P h o s p h o l i p o n 1 0 0 H、水素化大豆ホスファチジルコリン、P h o s p h o l i p o n 9 0 H、L i p o i d S P C - 3 及びこれらの混合物から成る群から選択される、8 0 ~ 8 3 のいずれかに記載の組成物。

[8 5]

微粒子がホモジナイゼーション、ミクロ流動化、ホットメルトミクロ流動化及び音波処理から成る群から選択される方法によって調製される、8 0 ~ 8 3 のいずれかに記載の組成物。

[8 6]

フェノフィブレート微粒子が、(a)フェノフィブレートとリン脂質物質との混合物を有機溶媒の不存在下の水性キャリアー中で、フェノフィブレートの融点以上の第 1 温度範囲において高剪断混合して、フェノフィブレートが溶融している加熱懸濁液を形成する工程；(b)前記加熱懸濁液を第 1 圧力範囲内及び前記第 1 温度範囲内においてホモジナイズして、フェノフィブレートを含有する加熱ホモジネートを形成する工程；(c)前記加熱ホモジネートをフェノフィブレートの融解温度未満の第 2 温度範囲に冷却して、フェノフィブレートを含有する、過渡的に安定な冷却ホモジネートを形成する工程；(d)前記冷却ホモジネートに粒子安定化エネルギープロセスをフェノフィブレートの融解温度未満の第 2 温度範囲内及び第 2 圧力範囲内において適用して、フェノフィブレート含有小粒子の冷却分散系を形成する工程；及び(e)前記冷却分散系を乾燥させて、フェノフィブレート含有乾燥小粒子を形成する工程を含む方法によって調製される、6 4、6 5 又は 8 0 ~ 8 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

[8 7]

混合物が増量剤をさらに含む、8 6 記載の方法。

[8 8]

加熱懸濁液が増量剤をさらに含む、8 6 記載の方法。

[8 9]

加熱ホモジネートが増量剤をさらに含む、8 6 記載の方法。

[9 0]

冷却ホモジネートが増量剤をさらに含む、8 6 記載の方法。

[9 1]

冷却分散系が増量剤をさらに含む、8 6 記載の方法。

[9 2]

増量剤が単糖類、二糖類、三糖類、スクロース、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、キシリトール及びこれらの混合物から成る群から選択される、8 7 ~ 9 1 のいずれかに記載の方法。

[9 3]

増量剤がマンニトール、トレハロース、スクロース、ソルビトール、及びこれらの混合物から成る群から選択される、8 7 ~ 9 1 のいずれかに記載の方法。

[9 4]

増量剤がトレハロースである、8 7 ~ 9 1 のいずれかに記載の方法。

[9 5]

増量剤がマンニトールである、8 7 ~ 9 1 のいずれかに記載の方法。

[9 6]

増量剤がスクロースとソルビトールとの混合物である、8 7 ~ 9 1 のいずれかに記載の方法。

[9 7]

リン脂質物質がL i p o i d E 8 0、L i p o i d E P C、L i p o i d S P C、D M P G、P h o s p h o l i p o n 1 0 0 H、L i p o i d S P C - 3、及びこれらの混合物から成る群から選択される、8 6 ~ 9 1 のいずれかに記載の方法。

[9 8]

リン脂質物質がLipoid E80である、86～91のいずれかに記載の方法。

[9 9]

第1温度範囲がフェノフィブレードの融点以上である、86記載の方法。

[1 0 0]

第1温度範囲がフェノフィブレードの融点からフェノフィブレードの融点を20 越えるまでである、86記載の方法。

[1 0 1]

第2温度範囲がフェノフィブレードの融点未満である、86記載の方法。

[1 0 2]

第2温度範囲が4 ～40 であり、フェノフィブレードが溶融されない、86記載の方法。

[1 0 3]

水性キャリアが水、滅菌水、注射用水、及びpH4～10を有するリン酸塩緩衝化水から成る群から選択される、86記載の方法。

[1 0 4]

水性キャリアがpH7～9を有するリン酸塩緩衝化水である、86記載の方法。

[1 0 5]

水性キャリアがpH7.5～8.5を有するリン酸塩緩衝化水である、86記載の方法。

[1 0 6]

第1圧力範囲が2,000～30,000psiである、86記載の方法。

[1 0 7]

第2圧力範囲が18,000～5,000psiである、86記載の方法。

[1 0 8]

小粒子が0.05～2μmの範囲内のサイズを有する、86記載の方法。

[1 0 9]

0.1～2%の水を含有する非晶質炭水化物と、1～108のいずれかに記載の方法によって調製されたフェノフィブレード微粒子の安定剤としての0.5～5%のリン脂質を含む、錠剤又はカプセル又は粉末又は顆粒の形態での乾燥組成物。

[1 1 0]

0.1%～5%の水を含有する、86記載の方法によって調製される乾燥組成物。

[1 1 1]

0.1%～3%の水を含有する、86記載の方法によって調製される乾燥組成物。

[1 1 2]

0.1%～2%の水を含有する、86記載の方法によって調製される乾燥組成物。

[1 1 3]

0.1%～1%の水を含有する、86記載の方法によって調製される乾燥組成物。