



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 27 457 T2 2007.11.29

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 361 867 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 27 457.1

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US01/12747

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 932 584.4

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2002/067901

(86) PCT-Anmeldetag: 20.04.2001

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: 06.09.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 19.11.2003

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: 21.03.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 29.11.2007

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/366 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

270157 P 22.02.2001 US

(73) Patentinhaber:

Jagotec AG, Muttenz, CH

(74) Vertreter:

KRAMER - BARSKE - SCHMIDTCHEN, 81245  
München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(72) Erfinder:

GUIVARC'H, Pol-Henri, Ville Mont-Royal, Quebec  
H3P 1E8, CA; PARIKH, Indu, Chapel Hill, NC 27514,  
US; SNOW, Robert A., West Chester, PA 19380, US

(54) Bezeichnung: FIBRAT-STATIN KOMBINATIONEN MIT VERMINDERTEN VON DER NAHRUNGSAUFGNAHME AB-  
HÄNGIGEN AUSWIRKUNGEN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

**[0001]** Die Erfindung betrifft therapeutisch wirksame Zusammensetzungen und Verfahren zur Behandlung von Patienten mit Dyslipidämie, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie und entsprechenden Zuständen, die eine Kombination eines Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktaseinhibitors oder Statins und eines Fibrats zusammen formuliert in einer Dosierungsform umfassen, um gleichzeitig eine therapeutisch wirksame Menge des Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A-Reduktaseinhibitors und eine therapeutisch wirksame Menge des Fibrats bereitzustellen, die in das Blut eines Patienten aufgenommen werden, welcher der Behandlung bedarf, wobei die Menge des Fibrats, die in das Blut aufgenommen wird, von der Gegenwart oder Abwesenheit von Nahrung oder von den Konzentrationen von Fett in Nahrung, die von dem Patienten vor der Verabreichung der Dosierungsform aufgenommen worden ist, nicht wesentlich beeinflusst wird. Die Zusammensetzungen dieser Erfindung sind auch zur Prävention einer Typ III-Hyperlipoproteinämie in Patienten, die zu diesem Zustand neigen, geeignet.

**[0002]** Insbesondere betrifft diese Erfindung eine orale Dosierungsform einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine Kombination eines Statins, eines Kohlenhydratfüllstoffs und von Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, umfasst, wobei die Dosierungsform für einen Patienten im nüchternen Zustand, der einer Behandlung durch das Statin und Fenofibrat bedarf, eine therapeutisch wirksame Dosis des Statins und eine therapeutisch wirksame Menge einer aktiven Fenofibratspezies bereitstellt, welche mindestens 80 % und insbesondere mindestens 85 % der Menge an aktiver Fenofibratspezies, insbesondere der AUC-Menge an aktiver Fenofibratspezies beträgt, die durch die Menge für den Patienten bereitgestellt wird, wenn dieser eine Fett-enthaltende Mahlzeit aufgenommen hat, insbesondere wenn dieser mindestens 1000 Kalorien aufgenommen hat, von denen 50 % von Fett stammen.

**[0003]** In Menschen sind Cholesterin und Triglyceride (TG) ein Teil von Lipoproteinkomplexen im Blutstrom und können mittels Ultrazentrifugation in Fraktionen von Lipoprotein mit hoher Dichte (HDL), Lipoprotein mit mittlerer Dichte (IDL), Lipoprotein mit niedriger Dichte (LDL) und Lipoprotein mit sehr niedriger Dichte (VLDL) getrennt werden. Cholesterin und Triglyceride werden in der Leber synthetisiert, in VLDL einbezogen und in das Plasma freigesetzt. Hohe Konzentrationen an Gesamtcholesterin (Gesamt-C), LDL-C und Apolipoprotein B (Apo-B, ein Membrankomplex für LDL-C) fördern die menschliche Atherosklerose und verminderte Konzentrationen an HDL-C und von dessen Transportkomplex, Apolipoprotein A, hängen mit der Entwicklung von Atherosklerose zusammen. Kardiovaskuläre Erkrankungen und die damit zusammenhängende Sterblichkeit bei Menschen können direkt mit der Konzentration an Gesamt-C und LDL-C und invers mit der Konzentration von HDL-C variieren.

**[0004]** Oral verabreichte Statine sind Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktaseinhibitoren, die in Patienten verwendet werden, um das Lipoprotein mit niedriger Dichte (LDL)-Cholesterin zu vermindern. Ergänzend dazu sind oral verabreichte Fibrate, die in Patienten verwendet werden, um Lipoproteine zu vermindern, die reich an Triglyceriden sind, um das Lipoprotein mit hoher Dichte (HDL) zu erhöhen und das atherogenisch-dichte LDL zu vermindern. Patienten, die Statine oder Fibrate einnehmen, sind häufig auf eine Diät mit niedrigem und variablen Fettgehalt gesetzt.

**[0005]** Die Aufnahme eines Fibrats, wie z.B. Fenofibrat, durch einen Patienten ist bezüglich eines positiven Nahrungseffekts empfindlich, der nachstehend einfach als Nahrungseffekt bezeichnet wird. Ein positiver Nahrungseffekt (oder Nahrungseffekt) liegt vor, wenn die Menge an aktivem Arzneistoff, die in das Blut von einer gegebenen oralen Dosierungsform durch einen nüchternen Patienten aufgenommen wird, geringer ist als die Menge des aktiven Arzneistoffs, die in das Blut von der gleichen Dosierungsform durch den gleichen Patienten aufgenommen wird, der vor dem Zeitpunkt der Verabreichung der Dosierungsform eine Fettenthaltende Mahlzeit gegessen hat. Ein negativer Nahrungseffekt liegt vor, wenn die Menge an aktivem Arzneistoff, die in das Blut von einer gegebenen oralen Dosierungsform von einem nüchternen Patienten aufgenommen wird, größer ist als die Menge des aktiven Arzneistoffs, die in das Blut von der gleichen Dosierungsform durch den gleichen Patienten aufgenommen wird, der vor dem Zeitpunkt der Verabreichung der Dosierungsform eine Fettenthaltende Mahlzeit gegessen hat. Die Zusammensetzungen dieser Erfindung zeigen im Allgemeinen einen positiven Nahrungseffekt.

**[0006]** Patienten mit einer schweren Hypercholesterinämie weisen häufig Blutkonzentrationen an Lipoprotein mit niedriger Dichte (LDL)-Cholesterin von mehr als 190 mg/dl (4,9 mmol/Liter) und Triglyceridkonzentrationen bis zu 350 mg/dl (3,9 mmol/Liter) auf. Der Einsatz einer Diät und einer Therapie mit einem einzelnen Arzneistoff verhindert nicht immer das LDL-Cholesterin und die Triglyceride so angemessen, dass Zielwerte in Patienten mit einer primären schweren Hypercholesterinämie mit oder ohne eine gleichzeitige Zunahme von Triglyceri-

den erreicht werden. In diesen Patienten kann eine Kombination einer ergänzenden Fibrattherapie und einer Statintherapie bevorzugt sein.

**[0007]** HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A) ist das mikrosomale Enzym, das die geschwindigkeitsbegrenzende Reaktion in der Cholesterinbiosynthese katalysiert (Mevalonat). Eine Statinverbindung ist ein HMG-CoA-Reduktaseinhibitor, der die HMG-CoA-Reduktase inhibiert und daher die Synthese von Cholesterin inhibiert oder stört. Die Inhibitierung der Cholesterinsynthese kann zu einer Verminderung der Cholesterinkonzentrationen im Blut führen.

**[0008]** Es wurde gefunden, dass eine große Anzahl natürlicher oder synthetisch erhaltener oder synthetisch modifizierter Verbindungen die HMG-CoA-Reduktase inhibiert. Diese Verbindungen bilden eine Kategorie von Mitteln, die zur Ausführung der vorliegenden Erfindung geeignet sind. Traditionell wurden diese Mittel zur Behandlung von Personen mit Hypercholesterinämie verwendet. Beispiele umfassen Statine, die käuflich sind, wie z.B. Lovastatin und Mevinolin, die im US-Patent 4,231,938 beschrieben sind, Pravastatin und Pravastatin-Natrium, die im US-Patent 4,346,227 beschrieben sind, Fluvastatin und Fluvastatin-Natrium und XU 62-320, die in EP 0 114 027 und im US-Patent 4,739,073 beschrieben sind, Atorvastatin, das im US-Patent 5,273,995 beschrieben ist, Itavastatin, das auch als NK-104 bekannt ist, welches in EP 304063 beschrieben ist, Mevastatin, das im US-Patent 3,983,140 beschrieben ist, Rosuvastatin, Velostatin und Synvinolin und Simvastatin, die im US-Patent 4,448,784 und im US-Patent 4,450,171 beschrieben sind, Cerivastatin und zahlreiche andere, die im US-Patent 5,622,985, US-Patent 5,135,935, US-Patent 5,356,896, US-Patent 4,920,109, US-Patent 5,286,895, US-Patent 5,262,435, US-Patent 5,260,332, US-Patent 5,317,031, US-Patent 5,283,256, US-Patent 5,256,689, US-Patent 5,182,298, US-Patent 5,369,125, US-Patent 5,302,604, US-Patent 5,166,171, US-Patent 5,202,327, US-Patent 5,276,021, US-Patent 5,196,440, US-Patent 5,091,386, US-Patent 5,091,378, US-Patent 4,904,646, US-Patent 5,385,932, US-Patent 5,250,435, US-Patent 5,132,312, US-Patent 5,130,306, US-Patent 5,116,870, US-Patent 5,112,857, US-Patent 5,102,911, US-Patent 5,098,931, US-Patent 5,081,136, US-Patent 5,025,000, US-Patent 5,021,453, US-Patent 5,017,716, US-Patent 5,001,144, US-Patent 5,001,128, US-Patent 4,997,837, US-Patent 4,996,234, US-Patent 4,994,494, US-Patent 4,992,429, US-Patent 4,970,231, US-Patent 4,968,693, US-Patent 4,963,538, US-Patent 4,957,940, US-Patent 4,950,675, US-Patent 4,946,864, US-Patent 4,946,860, US-Patent 4,940,800, US-Patent 4,940,727, US-Patent 4,939,143, US-Patent 4,929,620, US-Patent 4,923,861, US-Patent 4,906,657, US-Patent 4,906,624, in RE36,520 und im US-Patent 4,897,402 beschrieben sind, wobei die Offenbarung dieser Patente unter Bezugnahme einbezogen wird.

**[0009]** Lovastatin, ein inaktives Lacton, ist ein weißes, nicht-hygrokopisches kristallines Pulver, das von einem Stamm von Aspergillus terreus isoliert wird, und das in Wasser unlöslich und in Ethanol, Methanol und Acetonitril kaum löslich ist. Lovastatin wird nach einer oralen Aufnahme zu der entsprechenden (beta)-Hydroxysäure hydrolysiert. Dieser Metabolit ist ein Inhibitor von 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase. Wenn es für eine orale Verabreichung als Mevacor formuliert ist, können Tabletten 10 bis 40 mg Lovastatin zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Trägern, wie z.B. Cellulose, Lactose, Magnesiumstearat, Stärke, und butyliertes Hydroxyanisol als ein Konservierungsmittel enthalten. Wenn es separat eingenommen wird, kann Lovastatin die verwandte Hyperlipidämie behandeln, wie z.B. das Gesamt-C, LDL-C, das Gesamt-C/HDL-C-Verhältnis und das LDL-C/HDL-C-Verhältnis im Plasma vermindern, sowie HDL-C erhöhen und VLDL-C und Plasmatrighlyceride TG mäßig vermindern. Mevacor kann das Gesamt-C und LDL-C auf Zielkonzentrationen vermindern und erhöhte Gesamt-C- und LDL-C-Konzentrationen in Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (Typen IIa und IIb) vermindern. Einzelne tägliche Dosierungen, die am Abend verabreicht werden, können effektiver sein als die gleiche Dosierung, die am Morgen verabreicht wird, und zwar möglicherweise deshalb, weil Cholesterin vorwiegend in der Nacht synthetisiert wird. Eine empfohlene Anfangsdosis von Mevacor wird vorzugsweise mit einer Mahlzeit verabreicht. 20 mg einmal täglich können mit der Abendmahlzeit verabreicht werden. Eine Lagerung zwischen 5 und 30°C (41 bis 86°F) ist bevorzugt.

**[0010]** Fluvastatin (auch als Fluvastatin-Natrium bekannt), ein synthetischer HMG-CoA-Reduktaseinhibitor, ist ein weißes bis blass-gelbes, hygrokopisches Pulver, das in Wasser, Ethanol und Methanol löslich ist. Wenn es für eine orale Verabreichung als Lescol® formuliert ist, können Kapseln 20 bis 40 mg Fluvastatin zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Trägern, wie z.B. Gelatine, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose, vorgelerte Stärke, rotes Eisenoxid, Natriumlaurylsulfat, Talk, Titandioxid, gelbes Eisenoxid, und anderen Bestandteilen enthalten. Fluvastatin-Natrium vermindert das Gesamt-C, LDL-C und Apolipoprotein B und vermindert Triglyceride (TG) mäßig, während es eine Erhöhung von HDL-C unterschiedlichen Ausmaßes bewirkt. Nach der oralen Verabreichung wird Fluvastatin schnell und vollständig absorbiert, wobei Peakkonzentrationen in weniger als 1 Stunde erreicht werden. Eine Verabreichung mit Nahrung verhindert die Geschwindigkeit, jedoch nicht das Ausmaß der Absorption. Fluvastatin-Natrium ist als Zusatz zu einer Diät bei der Behandlung

von erhöhten Gesamtcholesterin (Gesamt-C)-, LDL-C-, TG- und Apo B-Konzentrationen in Patienten mit einer primären Hypercholesterinämie und einer gemischten Dyslipidämie (Frederickson Typ IIa und IIb) angezeigt. Es ist auch für eine Verlangsamung der Progression einer Koronaratherosklerose in Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung als Teil einer Behandlungsstrategie zur Senkung des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins auf Zielwerte angezeigt.

**[0011]** Atorvastatin (oder Atorvastatin-Calcium 2:1) ist ein weißes bis weißliches, kristallines Trihydratpulver, das in wässrigen Lösungen mit einem pH-Wert von 4 und weniger unlöslich und in destilliertem Wasser, pH 7,4 Phosphatpuffer und Acetonitril sehr wenig löslich ist, in Ethanol geringfügig löslich ist und in Methanol vollständig löslich ist. Wenn es in Lipitor®-Tabletten für eine orale Verabreichung formuliert ist, können Tabletten 10 bis 80 mg Atorvastatin sowie pharmazeutisch verträgliche Träger, wie z.B. Calciumcarbonat, USP, Candellialwachs, FCC, Croscarmellose-Natrium, NF, Hydroxypropylcellulose, NF, Lactosemonohydrat, NF, Magnesiumstearat, NF, mikrokristalline Cellulose, NF, Opadry weiß YS-1-7040 (Hydroxypropylmethylcellulose, Polyethylenglykol, Talk, Titandioxid), Polysorbat 80, NF und Simethicon-Emulsion, enthalten. Atorvastatin kann das Gesamt-C, LDL-C und Apo B in Patienten mit homozygoter und heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, nicht-familiären Formen von Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie vermindern. Atorvastatin kann auch VLDL-C und TG vermindern und erzeugt variable Erhöhungen von HDL-C und Apolipoprotein A-1. In Patienten mit einer isolierten Hypertriglyceridämie kann Atorvastatin das Gesamt-C, LDL-C, VLDL-C, Apo B, TG und nicht-HDL-C vermindern und HDL-C erhöhen. Atorvastatin kann das Lipoprotein mit mittlerer Dichte-Cholesterin (IDL-C) in Patienten mit Dysbetalipoproteinämie vermindern. Nahrung vermindert die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Arzneistoffabsorption gemäß der Bewertung durch  $C_{max}$  und AUC, jedoch ist die LDL-C-Verminderung unabhängig davon, ob Atorvastatin mit oder ohne Nahrung verabreicht wird, ähnlich. Atorvastatin kann als eine einzelne Dosis zu jeder Tageszeit mit oder ohne Nahrung verabreicht werden. In Patienten mit einer Hypercholesterinämie und einer gemischten Dyslipidämie kann Atorvastatin das Gesamt-C, LDL-C, VLDL-C, Apo B und TG vermindern und HDL-C erhöhen.

**[0012]** Simvastatin ist ein weißes bis weißliches, nicht-hygroskopisches kristallines Pulver, das in Wasser praktisch unlöslich und in Chloroform, Methanol und Ethanol vollständig löslich ist. Simvastatin ist synthetisch von einem Fermentationsprodukt von Aspergillus terreus abgeleitet. Nach der oralen Aufnahme wird Simvastatin, bei dem es sich um ein inaktives Lacton handelt, zu der entsprechenden (beta)-Hydroxsäureform hydrolysiert, wobei es sich um einen Inhibitor von 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase handelt. Wenn es als Zocor für eine orale Verabreichung formuliert ist, können Tabletten 5 mg bis 80 mg Simvastatin sowie pharmazeutisch verträgliche Träger, wie z.B. Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Eisenoxide, Lactose, Magnesiumstearat, Stärke, Talk, Titandioxid, sowie andere Bestandteile, einschließlich butyliertes Hydroxyanisol, das als Konservierungsmittel zugesetzt werden kann, enthalten. Simvastatin zeigt keinen Effekt im Hinblick auf die Aufnahme bzw. das Fehlen von Nahrung, wenn es unmittelbar vor einer Mahlzeit mit niedrigem Fettgehalt verabreicht wird. Simvastatin kann das Gesamt-C, LDL-C, Gesamt-C/HDL-C-Verhältnis und LDL-C/HDL-C-Verhältnis vermindern sowie TG vermindern und HDL-C erhöhen.

**[0013]** Cerivastatin (oder Cerivastatin-Natrium) ist ein weißes bis weißliches, hygrokopisches amorphes Pulver, das in Wasser, Methanol und Ethanol löslich ist und in Aceton sehr wenig löslich ist. Cerivastatin-Natrium ist ein synthetischer, enantiomerenreiner kompetitiver Inhibitor des Enzyms 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase, das die Umwandlung von HMG-CoA in Mevalonat in einem frühen und geschwindigkeitsbegrenzenden Schritt in der Biosynthese von Cholesterin katalysiert. Die Inhibition der Cholesterinbiosynthese verhindert die Cholesterinkonzentration in Leberzellen, was die Synthese von LDL-Rezeptoren stimuliert und die Aufnahme von zellulären LDL-Teilchen erhöht. Dies kann zu einer Verminderung der Plasma-Cholesterinkonzentration führen. Wenn es als Baycol® formuliert ist, können Cerivastatin-Natrium-Tabletten 0,2 bis 0,8 mg Cerivastatin-Natrium für eine orale Verabreichung enthalten und mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Andere Tablettenbestandteile können pharmazeutisch verträgliche Träger, wie z.B. Mannit, Magnesiumstearat, Natriumhydroxid, Crospovidon, Povidon, gelbes Eisenoxid, Methylhydroxypropylcellulose, Polyethylenglykol und Titandioxid enthalten. In Patienten mit Hypercholesterinämie kann Cerivastatin-Natrium verminderte Konzentrationen an Plasma-Gesamtcholesterin, LDL-C und Apolipoprotein B, VLDL-C und Plasmatrighlyceriden und erhöhtes Plasma-HDL-C und Apolipoprotein A-1 erzeugen. Systemisch eingesetztes Cerivastatin (Fläche unter der Kurve, AUC) und  $C_{max}$  sind nicht bezüglich eines Nahrungsmitteleffekts empfindlich, jedoch kann eine tägliche Dosis von 0,2 mg wirksamer sein als zwei tägliche Dosen von 0,1 mg. Cerivastatin-Natrium kann als ein Zusatz zu einer Diät wirksam sein, um erhöhtes Gesamt-C, LDL-C, Apo B und TG zu vermindern und die HDL-C-Konzentrationen in Patienten mit einer primären Hypercholesterinämie und einer gemischten Dyslipidämie (Frederickson Typen IIa und IIb) zu erhöhen, wenn die Reaktion auf eine diätetische Beschränkung von gesättigtem Fett und Cholesterin und andere nicht-pharmakolo-

gische Maßnahmen allein unzureichend sind.

**[0014]** Pravastatin (oder Pravastatin-Natrium) ist ein weißes bis weißliches, feines oder kristallines Pulver. Es ist eine relativ polare hydrophile Verbindung mit einem Verteilungskoeffizienten (Octanol/Wasser) von 0,59 bei einem pH-Wert von 7,0. Es ist in Methanol und Wasser löslich (> 300 mg/ml), in Isopropanol geringfügig löslich und in Aceton, Acetonitril, Chloroform und Ether praktisch unlöslich. Wenn es als Pravachol für eine orale Verabreichung formuliert ist, können Tabletten 10 bis 40 mg Pravastatin enthalten. Inaktive Bestandteile können pharmazeutisch verträgliche Träger wie z.B. Croscarmellose-Natrium, Lactose, Magnesiumoxid, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose und Povidon umfassen. Eine 10 mg-Tablette kann auch rotes Eisen(III)-oxid enthalten, eine 20 mg-Tablette kann auch gelbes Eisen(III)-oxid enthalten und eine 40 mg-Tablette kann auch Green Lake Blend (ein Gemisch aus D&C Gelb Nr. 10-Aluminium Lake und FD&C Blau Nr. 1-Aluminium Lake) enthalten.

**[0015]** Itavastatin ist ein Inhibitor der HMG-CoA-Reduktase und kann in Tabletten dosiert werden, die etwa 1 mg bis etwa 20 mg, vorzugsweise etwa 2 mg bis etwa 10 mg enthalten.

**[0016]** Rosuvastatin ist ein Inhibitor der HMG-CoA-Reduktase und kann in Tabletten dosiert werden, die etwa 4 oder 5 mg bis etwa 10 oder 20 mg enthalten, wobei Dosierungen bis zu etwa 80 mg pro Tag beschrieben worden sind, wenn es als Crestor formuliert ist.

**[0017]** Bevorzugte Statine in dieser Erfindung sind solche, die für eine orale Verabreichung geeignet sind. Die am meisten bevorzugten Statine in dieser Erfindung umfassen Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Fluvastatin, Itavastatin und Cerivastatin.

**[0018]** Während die Blutkonzentrationen eines aktiven Arzneistoffs oder einer aktiven Spezies von einer oralen Dosis eines Fibrats, wie z.B. Fenofibrat, in einem Patienten bezüglich eines Nahrungseffekts empfindlich sind (d.h. einer variablen Aufnahme zwischen einem Zustand mit Nahrungsaufnahme und einem nüchternen Zustand), was zu einer Variation der Menge der aktiven Arzneistoffspezies führt, die von einer gegebenen Dosis eines Fibrats aufgenommen wird, wird die Wirksamkeit der meisten Statine im Wesentlichen nicht durch die Gegenwart oder Abwesenheit von Nahrung beeinträchtigt. In einer Kombinationsdosierungsform aus einem Statin und einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, kann die Aufnahme oder die fehlende Aufnahme von Nahrung zu unerwartet hohen oder niedrigen Konzentrationen an aktivem Fibrat in der Gegenwart eines gegebenen Dosierungsniveaus eines Statins führen. Dieser Mangel an Kontrolle der Fibratkonzentration im Blut kann potenziell zu unerwünschten Nebenwirkungen, wie z.B. Myopathie und Rhabdomyolyse, führen, die in der Vergangenheit manchmal bei Statinen allein und mit Fibraten und Statinen beobachtet wurden, wenn diese gleichzeitig an einen Patienten verabreicht wurden, insbesondere als Ergebnis der gleichzeitigen Verabreichung von Gemfibrozil und Lovastatin. Die Verabreichung separater Dosierungsformen eines Statins und eines Fibrats kann auch das Potenzial für eine variable Aufnahme jedes dieser Arzneistoffe bergen, z.B. wenn ein Patient die eine oder andere Einzeldosierungsform durch Einnehmen von mehr oder weniger Dosen jedes separaten Arzneistoffs, als es der Zustand des Patienten für die Behandlung erfordern würde, überdosiert oder unterdosiert. Dies kann vorkommen, wenn ein Patient vergisst, die eine oder die andere Arzneistoffdosierungsform einzunehmen, oder wenn ein Patient vergisst, dass er oder sie die eine oder die andere Arzneistoffdosierungsform eingenommen hat und anschließend eine zweite oder sogar eine dritte Dosierungsform oder mehr Dosierungsformen von einem oder von beiden der Arzneistoffe einnimmt. Dies kann insbesondere bei einem älteren Patienten und in einem Patienten mit Gedächtnisversagen häufig vorkommen.

**[0019]** Es gibt somit einen Bedarf für eine einzelne, therapeutisch wirksame orale Dosierungsform, die eine Kombination aus einem Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktaseinhibitor (oder einem Statin) und einem Fibrat umfasst, und die eine angemessene Abgabe sowohl einer therapeutisch wirksamen Menge des HMG-CoA-Reduktaseinhibitors (Statin) als auch einer therapeutisch wirksamen Menge der aktiven Fibratspezies bereitstellt, und zwar ohne wesentliche Variabilität bei den Mengen jedes der Arzneistoffe, die von einem Patienten aufgenommen werden, zwischen einem nüchternen Zustand und einem Zustand nach einer Nahrungsaufnahme. Es ist eine Aufgabe dieser Erfindung, eine solche Dosierungsform bereitzustellen.

**[0020]** Diesbezüglich stellt die vorliegende Erfindung eine neue pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die eine Kombination aus einem Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A-Reduktaseinhibitor und einem Fibrat, insbesondere Fenofibrat, in der Form von Mikroteilchen von festem Fibrat, die durch ein Phospholipid als eine oberflächenaktive Substanz stabilisiert sind, umfasst, und die eine verminderte in vivo-Variabilität der therapeutisch wirksamen Mengen jedes der Arzneistoffe in einem Patienten zwischen einem nüchternen Zustand und einem Zustand nach einer Nahrungsaufnahme, wenn sie oral verabreicht wird, bereitstellt. Die vorliegende

Erfindung stellt ferner neue pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die eine Kombination aus einem Statin und einem Fibrat, insbesondere Fenofibrat, in der Form von Mikroteilchen von festem Fibrat, die durch ein Phospholipid als eine oberflächenaktive Substanz stabilisiert sind, umfassen, und die eine verminderte in vivo-Variabilität der Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs zwischen nüchternen Patienten und Patienten nach einer Nahrungsaufnahme, wenn sie oral verabreicht wird, bereitstellen.

**[0021]** Insbesondere stellt die vorliegende Erfindung eine Dosierungsform, wie z.B. eine oral verabreichte Dosierungsform, einer pharmazeutischen Zusammensetzung bereit, die eine Kombination aus einem Statin und Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, umfasst, wobei die Dosierungsform für einen Patienten im nüchternen Zustand, der einer Behandlung durch das Statin und Fenofibrat bedarf, eine therapeutisch wirksame Dosis des Statins und eine therapeutisch wirksame Menge einer aktiven Fenofibratspezies bereitstellt, welche mindestens 80 % der Menge an aktiver Fenofibratspezies beträgt, die durch die Menge für den Patienten bereitgestellt wird, wenn dieser eine Fett-enthaltende Mahlzeit aufgenommen hat.

**[0022]** Es ist seit langem bekannt, dass die Bioverfügbarkeit vieler hydrophober Arzneistoffe verbessert werden kann, wenn die Arzneistoffe mit Nahrung verabreicht werden, d.h. dass die Arzneistoffe einen Nahrungs-effekt zeigen. Ein Patient wird häufig angewiesen, den Arzneistoff zu den Mahlzeiten einzunehmen. Es sind verschiedene Erklärungen für den Nahrungseffekt entwickelt worden, einschließlich: Eine verzögerte Magen-entleerung, so dass sich mehr Arzneistoff lösen kann, bevor er den Dünndarm erreicht, wodurch längere Verweilzeiten an spezifischen Absorptionsstellen im Dünndarm bewirkt werden, eine direkte Wechselwirkung und Solubilisierung des Arzneistoffs durch Nahrung, insbesondere durch hydrophobe Nahrungskomponenten, wie z.B. Fette und Lipide, eine mit der Nahrung zusammenhängende Zunahme des hepatischen Blutstroms, so dass eine Verminderung des First-Pass-Metabolismus verursacht wird, und erhöhte gastrointestinale Sekretionen, welche die Arzneistofflöslichkeit verbessern können.

**[0023]** Dosierungsformen oder -mengen von Zusammensetzungen, die ein Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, enthalten, wurden vermarktet und für die Behandlung von Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie und entsprechenden Störungen verschrieben. Es gab eine Anzahl von Verbesserungen bei den Dosierungsformen von Fenofibrat in dem Bemühen, die Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs und somit dessen Wirksamkeit zu erhöhen. Es gibt jedoch nach wie vor einen Bedarf für eine Dosierungsformulierung, die den Unterschied zwischen der Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs in nüchternen Patienten bezogen auf die Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs in Patienten, die Nahrung aufgenommen haben, wesentlich vermindern oder beseitigen kann.

**[0024]** Fenofibrat oder 2-[4-(4-Chlorbenzoyl)phenoxy]-2-methylpropansäure-1-methylethylester ist ein Beispiel für eine schlecht wasserlösliche Verbindung. Es ist ein Benzophenon, das eine para-Chlorphenylgruppe und eine para-Isopropoxycarbonylisopropoxyphenylgruppe enthält, die beide im Wesentlichen hydrophobe Gruppen sind. Fenofibrat weist einen Schmelzpunkt auf, der in einem Bereich von 79 bis 82°C liegt (Physician's Desk Reference, Auflage 1999, Seite 477), was über dem Schmelzpunkt des symmetrischen unsubstituierten Benzophenons liegt, das einen angegebenen Schmelzpunktsbereich von 48 bis 51°C aufweist, jedoch unter dem Schmelzpunkt des symmetrisch substituierten 4,4'-Dichlorbenzophenons mit einem angegebenen Bereich von 144 bis 146°C (Katalog von Aldrich Chemical Co., 1999).

**[0025]** Fenofibrat wirkt als starkes Lipidmodulatormittel, das einzigartige und signifikante klinische Vorteile im Hinblick auf vorhandene Produkte in der Fibrat-Arzneistoffklasse bietet. Fenofibrat erzeugt wesentliche Veränderungen der Plasma-Triglyceridkonzentrationen in hypertriglyceridämischen Patienten und von Plasma-Cholesterin und LDL-Cholesterin in hypercholesterinämischen und gemischt dyslipidämischen Patienten.

**[0026]** Fenofibrat ist in Wasser praktisch unlöslich. Es wird normalerweise schlecht und variabel absorbiert und muss mit Nahrung aufgenommen werden. Fenofibrat ist ein Prodrug, das absorbiert und dann durch Gewebe und Plasmaesterasen zu Fenofibrinsäure, dessen aktiven Metaboliten, hydrolysiert wird. Der Hauptmetabolit von Fenofibrat, der im Blut oder Plasma gefunden wird, Fenofibrinsäure, weist eine Eliminierungshalbwertszeit von etwa 20 Stunden auf. Fenofibrinsäure ist eine aktive Fenofibratspezies, die für die pharmakologische Aktivität von Fenofibrat verantwortlich ist.

**[0027]** Fenofibrat war zuerst in einer pharmazeutischen Dosierungsform (Lipidil®) verfügbar, die aus einer Hartgelatinekapsel bestand, die Fenofibrat und pharmazeutisch verträgliche Träger, wie z.B. Lactose, vorgelegte Stärke und Magnesiumstearat enthielt. Nach der oralen Verabreichung während einer Mahlzeit werden etwa 60 % der Dosis dieser herkömmlichen Form absorbiert und im Blut als Fenofibrinsäure gefunden (Weil et

al., The metabolism and disposition of 14C-fenofibrate in human volunteers, Drug. Metabol. Dispos. Biol. Fate. Chem., 18 (1990), 115-120).

**[0028]** In der Vergangenheit wurde zur Verbesserung der Absorption im Darm eine weitere pharmazeutische Dosierungsform eingeführt (Lipidil Micro®). Die europäische Patentanmeldung 330,532 und das US-Patent 4,895,726 beschreiben eine Fenofibratzusammensetzung, in der das Fenofibratpulver mit einem festen Benetzungsmittel comikronisiert worden ist. Als das Benetzungsmittel der Wahl wird Natriumlaurylsulfat genannt. Das so erhaltene comikronisierte Pulver wird mit einer Kapselfüllung aus pharmazeutisch verträglichen Trägern, wie z.B. Lactose, Stärke, vernetztem Polyvinylpyrrolidon (PVP) und Magnesiumstearat, gemischt. Eine Studie, in der die Lipidil Micro®-Formulierung mit der herkömmlichen Form (Lipidil®) verglichen wurde, zeigte eine statistisch signifikante Zunahme der Bioverfügbarkeit mit der Lipidil Micro®-Formulierung, jedoch ohne Be seitigung des Nahrungseffekts. Eine Formulierung von Fenofibrat, die sich auf dieses Patent bezieht, ist in den Vereinigten Staaten gegenwärtig unter dem Namen Tricor Micronized® erhältlich.

**[0029]** Die europäische Patentanmeldung 724,877 beschreibt ein Fenofibratpulver, das mit einem Benetzungsmittel zusammen mit einer Vitamin E-Komponente (Tocopherol und/oder dessen organische Säure-Ester) comikronisiert worden ist, zur Behandlung oder Prävention von Störungen, die mit einer Lipoproteinoxida tion zusammenhängen.

**[0030]** Das US-Patent 4,800,079 beschreibt eine medizinische Zusammensetzung in der Form von Körnchen mit einer gesteuerten Freisetzung von Fenofibrat. Jedes Körnchen umfasst einen inerten Kern, eine Schicht auf der Basis von Fenofibrat und eine Schutzschicht. Fenofibrat liegt in der Form kristalliner Mikroteilchen mit Abmessungen von nicht größer als 30 µm vor.

**[0031]** Das US-Patent 4,961,890 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung mit ge steuerter Freisetzung, die Fenofibrat in einer Zwischenschicht in der Form kristalliner Mikroteilchen (Durch messer weniger als 30 µm) innerhalb einer mehrschichtigen inerten Matrix enthält.

**[0032]** Die europäische Patentanmeldung 757,911 beschreibt eine pharmazeutische Fenofibrat-Dosierungs form, in der Fenofibrat in einer Lösung in Diethylenglykolmonoethylether (EMDG) vorliegt, bei dem es sich um ein nichtionisches grenzflächenaktives Mittel handelt.

**[0033]** Die europäische Patentanmeldung 904,781 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Körnchen aus einer festen Dispersion eines Sprengmittels in geschmolzenem Fenofibrat durch Einmischen eines festen Dispergiermittels in geschmolzenes Fenofibrat, Abkühlen und Verfestigen der Gemischmasse in einer Schale, und dann Mahlen des Feststoffs durch ein Sieb zur Erzeugung von Körnern. Sprengmittel umfassen Polymere wie z.B. Stärke, Croscarmellose-Natrium, Natrium-Stärkeglykolat und Crospovidon, bei denen es sich um pharmazeutisch verträgliche Träger handelt. Solche Sprengmittel quellen und lösen sich langsam in wässrigen Medien. Ferner wird sich ein polymeres Sprengmittel, wenn es wie im Fall von Crospovidon vernetzt ist, nicht einheitlich in dem geschmolzenen Arzneistoff lösen, sondern vielmehr höchstens Mikrodomänen in geschmolzenem Fenofibrat bilden. Darüber hinaus können polymere Materialien ein Phasentrennungsphänomen zeigen, wenn sie in einer Substanz verteilt sind, mit der keine vollständige Verträglichkeit vorliegt. Dies wurde zum Teil von M.T. Sheu et al., „Characterization and dissolution of fenofibrate solid dispersion systems“, Int. J. Pharm. (1994), 103(2), 137-46, unter Verwendung von Differentialscanningkalorimetrie-Messungen gezeigt, bei denen gefunden wurde, dass Fenofibrat mit Poly(vinylpyrrolidon) unverträglich ist. Folglich kann die Herstellung einer Gemischmasse in der Schmelze und ein anschließendes Verfestigen und Mahlen zu einer un einheitlichen Verteilung und Zusammensetzung in Körnern führen. Dies kann die Bioverfügbarkeit der aktiven Komponente nachteilig beeinflussen.

**[0034]** Das US-Patent 5,700,471 beschreibt ein Verfahren zur Mikronisierung von Verbindungen mit einer ge ringen Löslichkeit in Wasser durch kurzes Aussetzen solcher Verbindungen gegenüber einer Temperatur über ihren jeweiligen Schmelzpunkten, Dispergieren der Verbindungen mittels Turbulenz in einer wässrigen oder organischen Phase und anschließend Abkühlen der Phase zur Bildung einer Dispersion feiner Teilchen. Es ist jedoch angegeben (Spalte 2, Zeilen 1 bis 9), dass bestimmte Substanzen und insbesondere Fenofibrat ohne organische Lösungsmittel nicht vollständig verarbeitet werden können, da deren wässrige Dispersionen agglo merieren und nicht dosiert werden können. Folglich wird im Beispiel 2 des US-Patents 5,700,471 Fenofibrat nicht direkt in Wasser dispergiert, sondern vielmehr zuerst in einem vierfachen Überschuss eines mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels (Isopropanol) gelöst, das in einem folgenden Schritt entfernt werden muss. Organische Lösungsmittel können ein Entflammbarkeitsrisiko darstellen, eine Gefahr für das Personal, welches das Verfahren durchführt, darstellen, potenzielle Umweltrisiken verursachen und im Hinblick auf ihre

Lagerung, ihre letztendliche Entfernung von einer Formulierung und ihre Entsorgung zusätzliche Kosten verursachen. Folglich ist es bevorzugt, die Verwendung von organischen Lösungsmitteln, wo dies möglich ist, zu vermeiden.

**[0035]** Das US-Patent 4,880,634 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung eines Trägersystems, das eine pharmakologisch aktive Substanz für eine perorale Verabreichung von Lipid-Nanopellets in einer wässrigen kolloidalen Suspension enthält. Das Verfahren besteht aus der Bildung einer Schmelze eines Gemisches von mindestens einem grenzflächenaktiven Mittel, einer pharmakologisch wirksamen Substanz und mindestens einem Lipid, Dispergieren des geschmolzenen Gemisches innerhalb einer wässrigen Lösung bei einer Temperatur über dem Schmelzpunkt des Lipids zur Bildung von Lipid-Nanopellets, und Abkühlen der Suspension unter den Schmelzpunkt des Lipids. In dem Verfahren können tierische und pflanzliche Phospholipide, wie z.B. Le- cithin, und deren hydrierte Formen eingesetzt werden, obwohl die Verwendung von Chloroform in Beispielen gelehrt wird, in denen das Phospholipon 100H vorkommt. Die pharmakologisch wirksame Substanz kann dem geschmolzenen Lipid in einer geschmolzenen Form oder in dem geschmolzenen Lipid gelöst oder dispergiert zugesetzt werden.

**[0036]** Das US-Patent 4,895,726 beschreibt eine Gelatinekapsel-Dosierungsform von Fenofibrat, die ein co- mikronisiertes Gemisch von Teilchen von Fenofibrat und eines festen grenzflächenaktiven Mittels enthält. Die Dosierungsform zeigt eine verbesserte Auflösungsgeschwindigkeit und Bioverfügbarkeit von Fenofibrat bezüglich mikronisiertem Fenofibrat allein oder von mikronisiertem Fenofibrat, das anschließend mit einem festen grenzflächenaktiven Mittel gemischt worden ist. Das grenzflächenaktive Mittel muss jedoch ein Feststoff sein, so dass es mikronisiert werden kann, und das mikronisierte grenzflächenaktive Mittel in der Form von Teilchen ist nicht einheitlich auf der Oberfläche der Fenofibratteilchen angeordnet oder aufgebracht.

**[0037]** Das US-Patent 5,545,628 beschreibt eine geschmolzene und abgekühlte pharmazeutische Zusammensetzung in einer Hartgelatinekapsel zur Behandlung von Hyperlipidämie und/oder Hypercholesterinämie. Die Zusammensetzung enthält Fenofibrat, ein oder mehrere polyglykolierte(s) Glycerid(e) und gegebenenfalls andere Polyalkylenglykolpolymere, die zugesetzt werden, um den HLB-Wert, den Schmelzpunkt und die Stabilität einzustellen. Die Zusammensetzung stellt eine erhöhte Bioverfügbarkeit von Fenofibrat bezogen auf bisher vermarktete Formen von Fenofibrat (d.h. nicht comikronisiertes Lypantyl 200<sup>TM</sup> und comikronisiertes Ly- pantyl 200 M<sup>TM</sup>) bereit.

**[0038]** Die US-Patente 5,645,856 und 6,096,338 beschreiben eine Zusammensetzung und ein Verfahren zum Verbessern der in vivo-Bioverfügbarkeit eines hydrophoben Arzneistoffs von einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die den Arzneistoff dispergiert oder gelöst in einem verdaulichen Öl umfasst, das ein hydrophiles grenzflächenaktives Mittel umfasst, das die in vivo-Lipolyse des verdaulichen Öls im Wesentlichen inhibiert, wobei der Zusammensetzung ein lipophiles grenzflächenaktives Mittel zugesetzt wird, das den inhibierenden Effekt des hydrophilen grenzflächenaktiven Mittels vermindern kann.

**[0039]** Die US-Patente 5,776,495 und 6,027,747 beschreiben eine feste Dispersion mit erhöhter Bioverfügbarkeit aus einem grenzflächenaktiven Mittel und mindestens einem therapeutischen Mittel in einem hydrophilen Träger mit einer erhöhten Löslichkeit in einem wässrigen Medium. Die Dispersion wird durch Lösen des therapeutischen Mittels in einem flüchtigen organischen Lösungsmittel, das ein sehr hydrophiles Polymer enthält, ohne das Lösungsmittel mit einer intensiven Wärme oder einem intensiven Vakuum zur Trockne zu verdampfen, so dass ein Copräzipitat aus therapeutischem Mittel und hydrophilem Polymer gebildet wird, hergestellt.

**[0040]** Das US-Patent 5,827,536 beschreibt lösliche pharmazeutische Fenofibrat-Dosierungsformulierungen, die eine verbesserte Bioverfügbarkeit nach einer oralen Verabreichung zeigen. Die Formulierungen enthalten jedoch Fenofibrat als eine Lösung in einem Solubilisierungsmittel, das aus Diethylenglykolmonoethylether besteht.

**[0041]** Das US-Patent 6,042,847 beschreibt eine pharmazeutische Dreiphasenform, die eine konstante und gesteuerte Freisetzung eines amorphen Wirkstoffs zeigt, der mit Polymeren stabilisiert ist, für eine einmal tägliche, perorale Anwendung. Die erste Phase besteht aus einem Kern, der einen amorphen Wirkstoff, Polyvinylpyrrolidon und einen Celluloseether als Träger und als Inhibitoren von dessen Kristallisation, und ein grenzflächenaktives Mittel enthält, das die Löslichkeit des Wirkstoffs verbessert und die Absorption des amorphen Wirkstoffs von dem Gastrointestinaltrakt fördert. Die zweite Phase enthält einen Celluloseether und ein Gemisch aus Mono-, Di- und Triglyceriden als Mittel für eine verlängerte Freisetzung. Die dritte Phase ist eine schlecht lösliche oder magenbeständige polymere Filmbeschichtung.

**[0042]** Das US-Patent 6,068,854 beschreibt eine Tablette mit konstanter Freisetzung, die aus einer Gelatine-matrix besteht, in der als eine Emulsion, Dispersion oder als Kolloid eine lipophile und/oder schlecht wasser-lösliche pharmazeutische Substanz mit einer Teilchengröße unter 200 µm dispergiert ist.

**[0043]** Das US-Patent 6,074,670 beschreibt eine Fenofibratzusammensetzung mit sofortiger Freisetzung, die einen inerten wasserlöslichen Träger, der mit einer Schicht bedeckt ist, die Fenofibrat in einer mikronisierten Form mit einer Größe von weniger als 20 µm enthält, ein hydrophiles Polymer und gegebenenfalls ein grenz-flächenaktives Mittel enthält. In einem angegebenen Beispiel wird eine Suspension von mikronisiertem Feno-fibrat und Natriumlaurysulfat in einer Lösung von Natriumlaurysulfat und Polyvinylpyrrolidon suspendiert, auf Lactoseteilchen mit einer Größe von 100 bis 400 µm gesprührt, die in einem Luftfließbettgranulator suspendiert sind, und das Granulat wird in Kapseln eingebracht oder durch Mischen mit vernetztem PVP, mikrokristalliner Cellulose, kolloidalem Siliziumdioxid und Natriumstearylfumarat in Tabletten umgewandelt. Die Zusammensetzung zeigte eine verstärkte Bioverfügbarkeit von Fenofibrat. Erhöhte Auflösungsgeschwindigkeiten einer Formulierung von Fenofibrat werden jedoch nicht direkt oder linear in eine Erhöhung der Aufnahme des Arznei-stoffs umgesetzt und zeigen, dass ein experimentelles in vitro-Ergebnis nicht notwendigerweise die Ergebnis-se eines in vivo-Experiments vorhersagen kann.

**[0044]** Es ist allgemein akzeptiert, dass wasserunlösliche oder schlecht wasserlösliche Arzneistoffe besser bioverfügbar gemacht werden können, wenn sie in der Form kleiner Teilchen bereitgestellt werden. In vielen Fällen ist bekannt, dass kleine Teilchen gegen ein Teilchengrößenwachstum und eine Teilchenagglomeration durch die Zugabe von einem oder mehreren oberflächenaktiven Mittel(n) an einem bestimmten Punkt bei der Herstellung der Teilchen stabilisiert werden müssen, insbesondere in einem Größenverminderungsverfahren, bei dem mechanische Energie eingebracht wird. Da sie biologisch verträglich sind und in vivo gut toleriert wer-den, sind bevorzugte oberflächenaktive Mittel oder Teilchenstabilisatoren Phospholipide und bevorzugte kleine Teilchen von Fenofibrat sind durch Phospholipid-Teilchenstabilisatoren stabilisiert.

**[0045]** Mikroteilchen von wasserunlöslichen oder schlecht in Wasser löslichen Substanzen sind kleine Teil-chen mit Durchmessern von Nanometern bis Mikrometern und dabei handelt es sich um feste Teilchen mit un-regelmäßigen, nicht-kugelförmigen oder kugelförmigen Formen. Wenn die unlöslichen und schlecht löslichen Substanzen therapeutisch und diagnostisch nützliche Substanzen sind, stellen Formulierungen, welche diese als Mikroteilchen oder kleine Teilchen enthalten, im Hinblick auf unformulierte, nicht-mikronisierte Arzneistoff-teilchen einige spezifische Vorteile bereit. Diese Vorteile umfassen eine verbesserte orale Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen, die von dem Gastrointestinaltrakt schlecht absorbiert werden, die Entwicklung von injizierbaren Formulierungen, die gegenwärtig nur in einer oralen Dosierungsform erhältlich sind, die Herstellung von Inhalationsarzneistoffen, die ansonsten nicht für eine nasale Abgabe oder Aerosolabgabe formuliert werden könnten, sowie andere Vorteile.

**[0046]** Die gegenwärtige Technologie zur Abgabe unlöslicher Arzneistoffe, wie sie in den US-Patenten 5,091,188, 5,091,187 und 4,725,442 beschrieben ist, konzentriert sich auf (a) entweder das Beschichten klei-ner Arzneistoffteilchen mit oberflächenaktiven Substanzen, bei denen es sich um natürliche oder synthetische Phospholipide handelt, oder (b) das Lösen des Arzneistoffs in einem geeigneten lipophilen Träger und Bilden einer Emulsion, die mit oberflächenaktiven Substanzen stabilisiert ist, bei denen es sich um natürliche oder halbsynthetische Phospholipide handelt.

**[0047]** Das US-Patent 5,145,684 beschreibt Verfahren zur Herstellung und Dispersionen von Teilchen, die aus einer kristallinen Arzneistoffsubstanz mit einem absorbierten Oberflächenmodifiziermittel oder einer absor-bierten oberflächenaktiven Substanz bestehen, um eine effektive durchschnittliche Teilchengröße von weniger als etwa 400 nm aufrechtzuerhalten. Das Verfahren erfordert jedoch einen Mahlschritt, der zum Hinzufügen von Verunreinigungen zu der Formulierung von zerbrochenen Mahlmedien führen kann.

**[0048]** Die US-Patente 5,470,583 und 5,336,507 beschreiben Verfahren zur Herstellung von Nanoteilchen unter Verwendung eines geladenen Phospholipids als Trübungspunktmodifiziermittel.

**[0049]** Das US-Patent 5,302,401 beschreibt Zusammensetzungen und Verfahren zur Bildung von Nanoteil-chen mit einem Oberflächenmodifiziermittel und einem Kryoschutzmittel, die darauf adsorbiert sind.

**[0050]** Die internationale Patentanmeldung WO 99/39700 beschreibt die Herstellung von Submikrometer-Nanoteilchen aus einer pharmakologisch aktiven Verbindung und einem Verbundmaterial, das aus mindestens einer lipidartigen Substanz und mindestens einer amphiphilen Substanz besteht, unter Verwendung einer Hochdruckhomogenisierung zur Bildung einer Mikroemulsion des Verbundmaterials bei einer Temperatur, die

höher ist als die Schmelztemperatur mindestens eines der Materialien, die das Verbundmaterial bilden, und in der Gegenwart von einem oder mehreren grenzflächenaktiven Mittel(n) als oberflächenaktive Substanzen, und dann Abkühlen der Mikroemulsion zur Bildung einer Dispersion fester Teilchen.

**[0051]** Das US-Patent 5,785,976 beschreibt ein wässriges Emulgier- und Kühlverfahren im erwärmtenden Zustand zur Herstellung fester Lipidteilchen. In diesem Verfahren wird ein festes Lipid oder bioaktives Mittel oder ein Gemisch aus festen Lipiden oder bioaktiven Mitteln geschmolzen und Stabilisatoren, d.h. oberflächenaktive Substanzen, werden entweder dem Lipid oder dem bioaktiven Mittel und der wässrigen Phase oder nur der wässrigen Phase zugesetzt. Die wässrige Phase wird vor dem Mischen auf die Temperatur der Schmelze erhitzt und kann Stabilisatoren, Isotonizitätsmittel, Puffersubstanzen, Kryoschutzmittel und/oder Konservierungsmittel enthalten. Die geschmolzenen Lipidverbindungen und die bioaktiven Mittel können in der wässrigen Phase durch eine Hochdruckhomogenisierung emulgiert werden. Die homogenisierte Dispersion wird dann abkühlen gelassen, bis durch die Rekristallisation der dispergierten Mittel feste Teilchen gebildet werden. Arzneistoffe oder andere bioaktive Substanzen, die in die Teilchen einbezogen werden sollen, können zusammen mit den Lipiden geschmolzen werden oder in der Lipidschmelze vor einer Emulgierung durch einen Homogenisierungsschritt gelöst, solubilisiert oder dispergiert werden.

**[0052]** Das US-Patent 5,922,355 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Mikroteilchen in Submikrometergröße durch Teilchengrößenverminderungsverfahren, bei denen die Größe eines festen Materials über einen Zeitraum vermindert wird, während es kontinuierlich unter dem Schmelzpunkt des Materials vorliegt, oder durch Ausfällen, während die Teilchen mit Phospholipiden als oberflächenaktive Substanzen in Kombination mit anderen Oberflächenmodifiziermitteln stabilisiert werden, um das Wachstum der Teilchengröße zu steuern und die Lagerstabilität zu erhöhen. Die Verwendung von einem oder mehreren Oberflächenmodifiziermitteln(n) zusätzlich zu einem Phospholipid stellt volumengemittelte mittlere Teilchengrößenwerte bereit, die viel kleiner sind als diejenigen, die durch die Verwendung eines Phospholipids allein ohne die Verwendung einer zusätzlichen oberflächenaktiven Substanz (grenzflächenaktives Mittel) mit der gleichen Energiezufuhr erreicht werden können, während Zusammensetzungen bereitgestellt werden, die gegen ein Teilchengrößenwachstum während der Lagerung beständig sind. Das Phospholipid und das grenzflächenaktive Mittel liegen beide zum Zeitpunkt der Teilchengrößenverminderung vor.

**[0053]** WO 00/30616 beschreibt eine schnell dispergierende feste, trockene Dosierungsform, die eine wasserunlösliche Verbindung umfasst, die als teilchenförmiger Feststoff mit einer Größe von Nanometern oder Mikrometern vorliegt, der durch die Gegenwart mindestens eines Phospholipids oberflächenstabilisiert ist, wobei der teilchenförmige Feststoff innerhalb einer Matrixmasse dispergiert ist. Wenn die Dosierungsform in eine wässrige Umgebung eingebracht wird, wird die Matrixmasse innerhalb von weniger als 2 min im Wesentlichen vollständig gelöst, wodurch der wasserunlösliche teilchenförmige Feststoff in einem nicht-aggregierten und/oder nicht-agglomerierten Zustand freigesetzt wird. Die Matrix ist aus einer wasserunlöslichen Substanz oder einer therapeutisch nützlichen wasserunlöslichen oder schlecht wasserlöslichen Verbindung, einem Phospholipid und gegebenenfalls auch mindestens einem nichtionischen, anionischen, kationischen oder amphiphatischen grenzflächenaktiven Mittel zusammen mit einem Matrixmittel oder Füllstoff und gegebenenfalls einem Trennmittel zusammengesetzt. Die volumengemittelte mittlere Teilchengröße des wasserunlöslichen Teilchens beträgt 5 µm oder weniger.

**[0054]** Während diese Offenbarungen Zusammensetzungen und Verfahren zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Fenofibrat von verschiedenen Dosierungsformen bereitstellen, betrifft keine davon den Bedarf für eine wesentliche Verminderung oder eine Beseitigung des Nahrungseffekts, der mit Fenofibrat festgestellt wird, d.h. der Differenz zwischen der Menge an Arzneistoff, die in einen Patienten aufgenommen wird, der nüchtern ist, bezogen auf die ansonsten verstärkte Aufnahme des Arzneistoffs in den Patienten, der Nahrung aufgenommen hat (Nahrungseffekt).

**[0055]** Neben den Fibrinsäurederivaten, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Gemfibrozil, Bezafibrat, Ciprofibrat, Clonofibrat, Simfibrat, Theofibrat, Pirifibrat, Plafibrid und Binifibrat, gibt es eine Anzahl anderer Arzneistoffklassen, die, wenn sie an Patienten verabreicht werden, das Cholesterin und/oder Lipide vermindern. Diese umfassen Gallensäurekomplexbildner, wie z.B. Cholestyramin und Meglitol, Melinamid, Sitosterol, Tiadenol, Brobucol und Nikotinsäure. Zusätzlich zu diesen Verbindungen gibt es eine relativ neue Klasse von Arzneistoffen, die als Statine bezeichnet werden. Die letztgenannte Klasse von Arzneistoffen umfasst: Atorvastatin, Cerivastatin, Epastatin, Fluvastatin, Itavastatin, Lovastatin, Mevacor, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin.

**[0056]** Es wurde gezeigt, dass die Kombination eines Statins mit einem Fibrat einen vorteilhaften Effekt bei der Behandlung einer Hyperlipidämie und einer Hyperlipoproteinämie zeigt. Die bisher verwendeten Fibrate

weisen jedoch eine Beschränkung bezüglich der Gegenwart eines Nahrungseffekts auf und erfordern Beschränkungen im Hinblick auf den Patienten und relativ höhere Dosierungsmengen jedes Arzneistoffs. Überraschenderweise weisen die Zusammensetzungen dieser Erfindung, die ein Fibrat, insbesondere ein Fenofibrat, zusammen mit einem Statin umfassen, im Wesentlichen keinen Nahrungseffekt auf, insbesondere bezüglich der Aufnahme des Fibrats.

**[0057]** Raza et al. beschreiben in WO 00/45817 sichere, nicht-wechselwirkende Arzneistoffkombinationen aus einem 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA)-Reduktaseinhibitor und einem Arzneistoff, der entweder eine induzierende Substanz, ein Inhibitor oder ein Substrat von Cytochrom P 450 ist. Bestimmte Kombinationen sind zur Behandlung einer Hyperlipidämie in Menschen geeignet, die eine immunsuppressive Chemotherapie erhalten. Eine bevorzugte Kombination ist das Mittel und ein Fibrat-Arzneistoff, die Verwendung einer solchen Kombination bei der Behandlung einer Hyperlipidämie in Säugern, und Medikamente, die eine solche Kombination enthalten, zur Verwendung in solchen Behandlungen. Von Lipantil<sup>TM</sup>, einer verwendeten Marke von Fenofibrat, ist bekannt, dass es Nahrungseffekte aufweist.

**[0058]** Pan et al. haben in J. Clin. Pharmacol. (2000), 40(3), 316-323 berichtet, dass die gleichzeitige Verabreichung von Fenofibrat und Pravastatin die Pharmakokinetiken von Fenofibrinsäure oder Pravastatin in gesunden freiwilligen Erwachsenen, die Einzeldosen von 201 mg Fenofibrat allein, 201 mg Fenofibrat + 40 mg Pravastatin und 40 mg Pravastatin allein erhielten, nicht beeinflusste. Die Kombination von Fenofibrat und Pravastatin wurde jedoch als separate Dosierungsformen verabreicht und die Aufnahme von Fenofibrat unterliegt einem Nahrungseffekt.

**[0059]** M. Farnier und S. Dejager haben in Am. J. Cardiol. (2000), 85(1), 53-57 berichtet, dass die Zugabe von Fluvastatin zu mikronisiertem Fenofibrat zu einer wesentlichen Verbesserung der atherogenen Plasmalipidkonzentrationen bei einer schweren primären Hypercholesterinämie führt und gut toleriert wird. Patienten erhielten 200 mg mikronisiertes Fenofibrat, 20 mg Fluvastatin plus 200 mg mikronisiertes Fenofibrat oder 40 mg Fluvastatin plus 200 mg mikronisiertes Fenofibrat. Das Fenofibrat und das Statin wurden jedoch in separaten Dosierungsformen verabreicht und die Aufnahme von mikronisiertem Fenofibrat zeigt einen Nahrungseffekt.

**[0060]** Kayikcioglu et al. haben in Am. J. Cardiol. (1999), 83(7), 1135-1137 berichtet, dass 10 mg Simvastatin, das an abwechselnden Tagen mit 250 mg Fenofibrat verabreicht wurde, bei der Verminderung von Plasma-Cholesterin, Triglyceriden und LDL-Cholesterin und zur Erhöhung der HDL-Cholesterinkonzentrationen bei Patienten mit einer gemischten Hyperlipidämie so wirksam ist wie eine tägliche Dosis von 10 mg Simvastatin und 250 mg Fenofibrat. Das Fenofibrat und das Simvastatin wurden in separaten Dosierungsformen verabreicht und die Aufnahme von Fenofibrat unterliegt einem Nahrungseffekt.

**[0061]** EP 0 475 148 A1 beschreibt, dass Tabletten, die Pravastatin in einer Kombination mit Tabletten eines Fibrinsäurederivats enthalten, zur Prävention oder Behandlung einer Typ III-Hyperlipoproteinämie geeignet sind.

**[0062]** EP 0 455 042 A1 beschreibt eine Kombination von Pravastatin und Fenofibrat in einer Einzelkapsel zur Behandlung einer Dyslipidämie. Die Kombination wird jedoch durch Mahlen einer Tablette von Pravastatin und einer Tablette von Fenofibrat zu einem Pulver zur Verwendung in einer einzelnen Kapsel hergestellt und diese Form von Fenofibrat zeigt einen Nahrungseffekt.

**[0063]** Ippen et al. beschreiben in WO 00/37078 eine Kombination des 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A-Inhibitors Cerivastatin mit Fenofibrat und deren Verwendung bei der Prophylaxe und Behandlung von Störungen und Erkrankungen des Lipidstoffwechsels. Die Tabletten, welche die beiden Wirkstoffe enthalten, werden durch eine Standard-Nassgranulierung hergestellt. Solche Formen von Fenofibrat zeigen einen Nahrungseffekt.

**[0064]** Das kanadische Patent 2,048,395 stellt ein Verfahren zur Prävention oder Behandlung einer Typ III-Hyperlipoproteinämie durch Verabreichen von Pravastatin allein oder in einer Kombination mit einem Fibrinsäurederivat, wie z.B. Fenofibrat, bereit. Tabletten, die Pravastatin und Fenofibrat allein oder in einer Kombination enthalten, wurden durch ein Standard-Trockengranulierverfahren unter Verwendung von Fenofibrat, das einem Nahrungseffekt unterliegt, hergestellt.

**[0065]** Es ist eine Aufgabe dieser Erfindung, eine oral verabreichte pharmazeutische Zusammensetzung eines Statins und eines Fibrats bereitzustellen, die eine therapeutisch wirksame Menge des Statins und des Fi-

brats bereitstellt, welche die Bioverfügbarkeit des Fibrats wesentlich erhöht und die Differenz zwischen der Menge an aktiver Spezies des Arzneistoffs, die in einem nüchternen Patienten aufgenommen wird, bezogen auf die Menge der aktiven Spezies des Arzneistoffs in dem Patienten, der Nahrung aufgenommen hat, wesentlich vermindert (d.h. den Nahrungseffekt wesentlich vermindert).

**[0066]** Es ist eine weitere Aufgabe dieser Erfindung, eine oral verabreichte pharmazeutische Zusammensetzung eines Statins und von Fenofibrat bereitzustellen, die eine therapeutisch wirksame Menge des Statins und des Fenofibrats bereitstellt, welche die Bioverfügbarkeit des Fenofibrats wesentlich erhöht und die Differenz zwischen der Menge an aktiver Spezies des Arzneistoffs, die in einem nüchternen Patienten aufgenommen wird, bezogen auf die Menge der aktiven Spezies des Arzneistoffs in dem Patienten, der Nahrung aufgenommen hat, wesentlich vermindert (d.h. den Nahrungseffekt wesentlich vermindert, von dem bekannt ist, dass er mit der Verabreichung von Fenofibrat zusammenhängt).

**[0067]** Es ist in der Praxis akzeptiert, dass eine verbesserte Bioverfügbarkeit eines Arzneistoffs eine angemessene Verminderung der täglichen Dosierungsmenge zulässt.

**[0068]** Es ist eine weitere Aufgabe dieser Erfindung, eine oral verabreichte pharmazeutische Zusammensetzung eines wasserlöslichen Statins und von Fenofibrat bereitzustellen, die eine therapeutisch wirksame Menge des Statins und des Fenofibrats bereitstellt, welche die Bioverfügbarkeit des Fenofibrats wesentlich erhöht und die Differenz zwischen der Menge an aktiver Spezies des Arzneistoffs, die in einem nüchternen Patienten aufgenommen wird, bezogen auf die Menge der aktiven Spezies des Arzneistoffs in dem Patienten, der Nahrung aufgenommen hat, wesentlich vermindert (d.h. den Nahrungseffekt wesentlich vermindert, von dem bekannt ist, dass er mit der Verabreichung von Fenofibrat zusammenhängt).

**[0069]** Es ist eine weitere Aufgabe dieser Erfindung, eine oral verabreichte pharmazeutische Zusammensetzung eines wasserunlöslichen oder schlecht wasserlöslichen Statins und von Fenofibrat bereitzustellen, die eine therapeutisch wirksame Menge des Statins und des Fenofibrats bereitstellt, welche die Bioverfügbarkeit des Fenofibrats wesentlich erhöht und die Differenz zwischen der Menge an aktiver Spezies des Arzneistoffs, die in einem nüchternen Patienten aufgenommen wird, bezogen auf die Menge der aktiven Spezies des Arzneistoffs in dem Patienten, der Nahrung aufgenommen hat, wesentlich vermindert (d.h. den Nahrungseffekt wesentlich vermindert, von dem bekannt ist, dass er mit der Verabreichung von Fenofibrat zusammenhängt).

**[0070]** Es ist eine weitere Aufgabe dieser Erfindung, eine kombinierte pharmazeutische Dosierungsform von Fenofibrat und einem Statin, die in einer Kapsel, einer Tablette, einem Pulver, das in einem Getränk dispergiert werden kann, oder einer anderen zweckmäßigen Dosierungsform, wie z.B. einer oralen Flüssigkeit in einer Kapsel, in an sich bekannter Weise verabreicht werden kann, bereitzustellen.

**[0071]** Es ist eine weitere Aufgabe dieser Erfindung, eine einmal täglich zu verabreichende pharmazeutisch wirksame Einzeldosierungsform von Fenofibrat und einem Statin bereitzustellen, die an einen Patienten, der einer Behandlung bedarf, verabreicht werden kann, während der Nahrungseffekt, von dem bekannt ist, dass er mit der Verabreichung von Fenofibrat zusammenhängt, wesentlich vermindert wird.

**[0072]** Es ist eine weitere Aufgabe dieser Erfindung, ein Verfahren zur Behandlung einer Hypercholesterinämie und von entsprechenden Erkrankungen einer Dyslipidämie und einer Dyslipoproteinämie bereitzustellen, welches das Verabreichen von Dosierungsformen der Zusammensetzungen dieser Erfindung an einen Patienten, der einer Behandlung bedarf, umfasst.

**[0073]** Die vorliegende Erfindung stellt eine Dosierungsform einer pharmazeutischen Zusammensetzung bereit, die eine Kombination aus einem Statin und Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, umfasst, wobei die Dosierungsform für einen Patienten im nüchternen Zustand, der einer Behandlung durch das Statin und Fenofibrat bedarf, eine therapeutisch wirksame Dosis des Statins und eine therapeutisch wirksame Menge einer aktiven Fenofibratspezies bereitstellt, welche mindestens 80 der Menge an aktiver Fenofibratspezies beträgt, die durch die Menge für den Patienten bereitgestellt wird, wenn dieser eine Fett-enthaltende Mahlzeit aufgenommen hat.

**[0074]** Die vorliegende Erfindung stellt auch eine Dosierungsform einer pharmazeutischen Zusammensetzung bereit, die eine Kombination eines Statins und von Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, umfasst, wobei die Dosierungsform für einen menschlichen Patienten im nüchternen Zustand, der einer Behandlung durch das Statin und Fenofibrat bedarf, eine therapeutisch wirksame Dosis des Statins und eine therapeutisch wirksame Menge einer aktiven Fenofibratspezies

bereitstellt, welche mehr als 80 % der Menge an aktiver Fenofibratspezies beträgt, die durch die Menge für den Patienten bereitgestellt wird, wenn dieser mindestens 1000 Kalorien aufgenommen hat, von denen 50 % von Fett stammen.

**[0075]** Die vorliegende Erfindung stellt auch eine orale Dosierungsform einer pharmazeutischen Zusammensetzung bereit, die eine Kombination eines Statins und von Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, umfasst, wobei die Dosierungsform für einen menschlichen Patienten im nüchternen Zustand, der einer Behandlung durch das Statin und Fenofibrat bedarf, eine therapeutisch wirksame Dosis des Statins und eine therapeutisch wirksame Menge einer aktiven Fenofibratspezies in dem Blut des Patienten bereitstellt, welche zwischen 85 % und 115 % der Menge an aktiver Fenofibratspezies beträgt, die durch die Menge in dem Blut des Patienten bereitgestellt wird, wenn dieser mindestens 1000 Kalorien aufgenommen hat, von denen 50 % von Fett stammen.

**[0076]** Die vorliegende Erfindung stellt auch eine orale Dosierungsform einer pharmazeutischen Zusammensetzung bereit, die eine Kombination eines Statins und von Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, umfasst, wobei die Dosierungsform für einen menschlichen Patienten im nüchternen Zustand, der einer Behandlung durch das Statin und Fenofibrat bedarf, eine therapeutisch wirksame Dosis des Statins und eine therapeutisch wirksame Menge einer aktiven Fenofibratspezies bereitstellt, welche mindestens 85 % der AUC-Menge an aktiver Fenofibratspezies beträgt, die durch die Menge für den Patienten bereitgestellt wird, wenn dieser mindestens 1000 Kalorien aufgenommen hat, von denen 50 % von Fett stammen.

**[0077]** Die vorliegende Erfindung stellt auch eine Dosierungsform einer pharmazeutischen Zusammensetzung bereit, die eine Kombination eines Statins und von Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, umfasst, wobei die Mikroteilchen von Fenofibrat durch ein Verfahren hergestellt werden, das die Schritte umfasst:

- (a) Mischen eines Gemisches von Fenofibrat und einer Phospholipidsubstanz bei hoher Scherung in einem wässrigen Träger in der Abwesenheit eines organischen Lösungsmittels innerhalb eines ersten Temperaturbereichs bei dem oder oberhalb des Schmelzpunkt(s) von Fenofibrat zur Bildung einer erwärmteten Suspension, worin Fenofibrat geschmolzen ist;
- (b) Homogenisieren der erwärmteten Suspension in einem ersten Druckbereich und innerhalb des ersten Temperaturbereichs zur Bildung eines erwärmteten Homogenisats, das Fenofibrat enthält;
- (c) Abkühlen des erwärmteten Homogenisats auf einen zweiten Temperaturbereich unterhalb der Schmelztemperatur von Fenofibrat zur Bildung eines vorübergehend stabilen, gekühlten Homogenisats, das Fenofibrat enthält;
- (d) Anwenden eines Teilchen-stabilisierenden energetischen Prozesses auf das gekühlte Homogenisat innerhalb eines zweiten Temperaturbereichs unterhalb der Schmelztemperatur von Fenofibrat und in einem zweiten Druckbereich zur Bildung einer gekühlten Dispersion kleiner Teilchen, die Fenofibrat enthalten, und
- (e) Trocknen der gekühlten Dispersion zur Bildung getrockneter kleiner Teilchen, die Fenofibrat enthalten.

**[0078]** In einem anderen Aspekt stellt diese Erfindung auch ein Verfahren zur Behandlung einer Dyslipidämie und einer Dyslipoproteinämie und entsprechender Erkrankungen in einem Patienten bereit, umfassend die Verabreichung an den Patienten einer Dosierungsform der vorstehend genannten pharmazeutischen Zusammensetzungen, die eine Kombination eines Statins und von Mikroteilchen von Fenofibrat umfassen.

**[0079]** In einem anderen Aspekt stellt diese Erfindung eine pharmazeutisch wirksame Zusammensetzung bereit, die kleine Teilchen von Fenofibrat umfasst, die durch ein Phospholipid-Stabilisierungsmittel stabilisiert sind, die, wenn sie in der Gegenwart eines Zuckers und gegebenenfalls auch in der Gegenwart eines Kohlenhydrat-abgeleiteten Alkohols getrocknet wird, als Kapsel- oder Tablettendosierungsform für eine orale Verabreichung an Patienten, die einer Behandlung durch Fenofibrat bedürfen, formuliert werden kann. Die Dosierungsform stellt Dosierungsniveaus an Wirkstoff (z.B. einer aktiven Fenofibrat-Spezies) in dem Blut eines nüchternen Patienten und in dem Blut eines Patienten, der Nahrung aufgenommen hat, bereit, wobei sich die Menge an Arzneistoff oder Wirkstoff, den der Patient im nüchternen Zustand erhält, um weniger als 25 %, vorzugsweise um weniger als 20 %, mehr bevorzugt um weniger als 15 %, noch mehr bevorzugt um weniger als 10 % und insbesondere um weniger als 5 % von der Menge an Arzneistoff oder Wirkstoff unterscheidet, die der Patient im Zustand nach der Nahrungsaufnahme erhält.

**[0080]** In einer klinischen Studie unter Verwendung von Kapseldosierungsformen und durch Verfolgen des pharmakokinetischen Vergleichs einer Einzeldosis einer Phospholipid-stabilisierten Fenofibratformulierung dieser Erfindung im Vergleich zu comikronisiertem Fenofibrat (Lipanthyl 67M)-Dosis in gesunden Freiwilligen

im nüchternen Zustand und in einem Zustand nach einer Nahrungsaufnahme zeigen sich deutliche Vorteile. Beispielsweise stellt die Formulierung dieser Erfindung bei einem nüchternen Zustand eine statistisch signifikante Zunahme der relativen Bioverfügbarkeit von Fenofibrat bezogen auf die Bioverfügbarkeit einer comikronisierten Formulierung bereit, wie es sich durch eine höhere mittlere Maximalkonzentration ( $C_{max}$ ) des Arzneistoffs und eine höhere mittlere AUC (Fläche unter der Kurve) zeigt. Diese Differenz zwischen den beiden Formulierungen verschwindet im Wesentlichen bei einem Zustand nach einer Nahrungsaufnahme.

**[0081]** Wenn die Bioverfügbarkeit einer comikronisierten (Lipanthyl 67M)-Formulierung unter Bedingungen nach einer Nahrungsaufnahme mit der Bioverfügbarkeit unter nüchternen Bedingungen verglichen wird, nimmt die  $C_{max}$  signifikant zu und die mittleren AUC's nehmen in einem Zustand nach einer Nahrungsaufnahme signifikant zu. Darüber hinaus scheint die mittlere terminale Halbwertszeit verkürzt zu sein.

**[0082]** Im Gegensatz dazu und unerwartet ist dann, wenn die Bioverfügbarkeit von Fenofibratformulierungen dieser Erfindung bezüglich eines Zustands nach einer Nahrungsaufnahme und eines nüchternen Zustands verglichen werden, die relative Zunahme von  $C_{max}$  wesentlich geringer als die relative Zunahme, die bei dem Lipanthyl 67M-Fall in dem Zustand nach einer Nahrungsaufnahme festgestellt wird, und die relative Zunahme der mittleren AUC ist wesentlich geringer als die relative Zunahme, die bei dem Lipanthyl 67M-Fall in dem Zustand nach einer Nahrungsaufnahme festgestellt wird. Die relative Bioverfügbarkeit beträgt etwa im Wesentlichen 1 (innerhalb von 20 %), wenn unter Verwendung der Formulierung dieser Erfindung ein nüchterner Zustand und ein Zustand nach einer Nahrungsaufnahme verglichen werden. Es wird keine signifikante Variation der mittleren terminalen Halbwertszeit festgestellt.

**[0083]** Die Phospholipid-stabilisierte Fenofibrat-Teilchenformulierung dieser Erfindung stellt ein pharmakokinetisches Profil bereit, bei dem der Effekt der Nahrungsaufnahme auf die Aufnahme der aktiven Fenofibrat-Spezies bezüglich des Effekts, der bei der herkömmlich verfügbaren comikronisierten Formulierung festgestellt wird, wesentlich vermindert ist.

**[0084]** Statine werden einem wesentlichen First-pass-Metabolismus in der Leber unterzogen, wo sie die HMG-CoA-Reduktase inhibieren, so dass die Cholesterinerzeugung vermindert wird. Die Wirksamkeit von Statinen wird durch die Gegenwart oder Abwesenheit von Nahrung nicht wesentlich vermindert.

**[0085]** Kleine Teilchen oder Mikroteilchen von Fenofibrat dieser Erfindung können zweckmäßig durch ein Mikrofluidisierungsverfahren in der Form einer wässrigen Suspension erzeugt werden. Das Mikrofluidisierungsverfahren ist ein ein- oder zweistufiges Größenverminderungsverfahren, das in der Gegenwart eines verflüssigten oder vesikulären oberflächenaktiven Mittels (z.B. eines Phospholipids, wie z.B. Lipoid E80) und gegebenenfalls in der Gegenwart von Additiven und/oder pharmazeutisch verträglichen Trägern, wie z.B. Saccharose und/oder Sorbit und vorzugsweise in einem wässrigen Puffer, wie z.B. Natriumphosphatpuffer, durchgeführt werden kann. Vorzugsweise wird dann, wenn die Mikrofluidisierung in zwei Stufen oder Verarbeitungsschritten durchgeführt wird, wobei die erste Stufe bei einer ersten Temperatur über dem Schmelzpunkt des Arzneistoffs durchgeführt wird und die zweite Stufe bei einer zweiten Temperatur unter dem Schmelzpunkt des Arzneistoffs durchgeführt wird, ein solches Verfahren als Heißschmelz-Mikrofluidisierungsverfahren bezeichnet. Eine gewünschte Menge eines Statins kann zweckmäßig während jedweden Schritts des Verfahrens zugesetzt werden und es wird vorzugsweise in der zweiten Stufe der Mikrofluidisierung zugesetzt. Anschließend wird Wasser durch Lyophilisieren (d.h. einen Gefriertrocknungsschritt) oder Sprühtrocknen aus der Suspension entfernt, um ein im Wesentlichen trockenes Pulver zu bilden, das eine feste Matrix umfasst, die feine Teilchen von Fenofibrat und ein Statin umfasst. Das Wasser kann auch durch andere Mittel, wie z.B. durch Verdampfen, entfernt werden.

**[0086]** In einer Ausführungsform dieser Erfindung, die ein Heißschmelzverfahren umfasst, kann es zweckmäßig sein, wenn das Statin in Wasser oder anderen wässrigen Medien, wie z.B. wässrigen Pufferlösungen und/oder wässrigen Lösungen, die einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Träger oder Füllstoffe, wie z.B. Kohlenhydrate, einschließlich Zucker, enthalten, löslich ist, das Statin dem Fenofibrat-enthaltenden wässrigen Medium entweder als Feststoff, der sich leicht in dem wässrigen Medium löst, oder als eine wässrige Lösung des Statins zuzusetzen. Ein wasserlösliches Statin kann den Fenofibrat-enthaltenden Suspensionen oder Dispersionen vor oder nach den Mikrofluidisierungsschritten und vorzugsweise vor oder nach dem zweiten Mikrofluidisierungsschritt zugesetzt werden.

**[0087]** In einer anderen Ausführungsform dieser Erfindung kann das Statin, wenn es wasserunlöslich oder in Wasser schlecht löslich ist, in der Gegenwart einer oberflächenaktiven Substanz, vorzugsweise eines Phospholipids, und mehr bevorzugt mit einem Phospholipid, das zur Stabilisierung der Fenofibrat-enthaltende Teil-

chen verwendet wird, mikronisiert werden, und dann mit der Suspension von Fenofibrat vor oder nach jedwem Mikrofluidisierungsschritt und vorzugsweise vor oder nach einem Mikrofluidisierungsschritt gemischt werden, der unterhalb des Schmelzpunkts von Fenofibrat durchgeführt wird.

**[0088]** Gegebenenfalls können das Statin und das Fenofibrat in einer anderen Ausführungsform dieser Erfindung cosuspendiert und in der Gegenwart einer Phospholipid-stabilisierenden Substanz zur Bildung von Mikroteilchen, die das Statin und Fenofibrat umfassen, comikronisiert werden.

**[0089]** In einem Aspekt können kleine Teilchen von Fenofibrat dieser Erfindung, die durch ein Phospholipid stabilisiert werden, durch ein Verfahren als eine Suspension hergestellt werden, das die Schritte (a) des Mischens eines Gemisches eines Fibratarzneistoffs und einer oder mehr als einer oberflächenaktiven Substanz bei hoher Scherung in einem wässrigen Träger in der Abwesenheit eines organischen Lösungsmittels innerhalb eines ersten Temperaturbereichs bei dem oder oberhalb des Schmelzpunkt(s) des schlecht wasserlöslichen Arzneistoffs, zur Bildung einer erwärmteten Suspension, die den Arzneistoff enthält, dann (b) des Homogenisierens der erwärmteten Suspension in einem ersten Druckbereich und innerhalb des ersten Temperaturbereichs zur Bildung eines erwärmteten Homogenisats, das den Arzneistoff enthält, dann (c) des Abkühlens des erwärmteten Homogenisats auf einen zweiten Temperaturbereich unterhalb der Schmelztemperatur des schlecht wasserlöslichen Arzneistoffs zur Bildung eines vorübergehend stabilen, gekühlten Homogenisats, das den Arzneistoff enthält, dann (d) des Anwendens eines Teilchen-stabilisierenden energetischen Prozesses auf das gekühlte Homogenisat innerhalb eines zweiten Temperaturbereichs unterhalb des Schmelzpunkts des Arzneistoffs und in einem zweiten Druckbereich zur Bildung einer gekühlten Dispersion stabilisierter kleiner Teilchen des Arzneistoffs, und dann (e) gegebenenfalls des Trocknens der gekühlten Dispersion zur Bildung einer getrockneten Matrix kleiner Teilchen, die das Fibrat enthalten, wobei bei jedwedem der vorstehenden Schritte, vorzugsweise nach dem ersten Homogenisierungsschritt, ein Statin zugesetzt werden kann, umfasst.

**[0090]** In einem typischen Verfahren wird ein Vorgemisch aus Fenofibrat, dem Phospholipid Lipoid E80 (gefroren zugesetzt, jedoch bei den Verarbeitungstemperaturen verflüssigt oder Vesikel bildend) und gegebenenfalls Sorbit und Saccharose in 10 mM wässrigem Phosphatpuffer bei pH 8 über der Schmelztemperatur von Fenofibrat für etwa 3 bis 10 Volumendurchgänge mikrofluidisiert, abgekühlt und nach der Zugabe eines Statins für weitere 10 Volumendurchgänge mikrofluidisiert, um eine Suspension von Mikroteilchen zu bilden, die durch das Phospholipid stabilisiert sind.

**[0091]** Für diesen Aspekt der Herstellung der Zusammensetzung dieser Erfindung ist es besonders wichtig, zwei Homogenisierungsschritte einzusetzen, die durch einen Abkühlungsschritt getrennt sind. Der erste Homogenisierungsschritt wird mit einer erwärmteten Suspension, bei welcher der schlecht wasserlösliche Arzneistoff in einer geschmolzenen Phase vorliegt, in der Gegenwart von einer oder mehr als einer oberflächenaktiven Substanz und gegebenenfalls in der Gegenwart eines Statins durchgeführt, um ein erwärmtes Homogenisat bereitzustellen, das den Arzneistoff enthält. Das erwärmtete Homogenisat liegt üblicherweise in der Form einer Mikroemulsion vor, die kleine geschmolzene Teilchen oder Tröpfchen von Arzneistoff umfasst, die durch eine oder mehr als eine oberflächenaktive Substanz, wie z.B. eine Phospholipidsubstanz, stabilisiert werden. Das erwärmtete Homogenisat, das den Arzneistoff enthält, wird dann abgekühlt, um ein vorübergehend stabiles gekühltes Homogenisat, das den Arzneistoff enthält, bereitzustellen. Das vorübergehend stabile gekühlte Homogenisat umfasst kleine Teilchen des Arzneistoffs, in denen der Arzneistoff in einer festen Phase vorliegt, die amorph, kristallin oder eine Kombination von beidem sein kann. Die kleinen Teilchen des gekühlten Homogenisats werden durch die oberflächenaktive(n) Substanz oder Substanzen stabilisiert, jedoch sind die Teilchen bezüglich des Teilchengrößenwachstums und der letztendlichen Ausfällung des festen Arzneistoffs aus dem wässrigen Träger stabil, bis sie durch einen stabilisierenden energetischen Schritt weiter verarbeitet werden.

**[0092]** Der zweite Homogenisierungsschritt dieses Aspekts der Erfindung wird mit dem gekühlten Homogenisat nach einem Abkühlungsschritt zur Erzeugung einer gekühlten Dispersion kleiner Teilchen, die den Arzneistoff enthalten und eine größere Stabilität bezüglich eines Teilchenwachstums und -ausscheidens aufweisen als das gekühlte Homogenisat, durchgeführt. Der zweite Homogenisierungsschritt ist ein stabilisierender energetischer Prozess. Er stellt kleine Teilchen bereit, die stabiler sind als die vorübergehend stabilen Teilchen des in dem ersten Homogenisierungsschritt hergestellten gekühlten Homogenisats und die Bildung relativ großer Kristalle und/oder Agglomerate des schlecht wasserlöslichen Arzneistoffs verhindern. Der zweite Homogenisierungsschritt erleichtert die Bildung stabilisierter kleiner Teilchen des schlecht wasserlöslichen Arzneistoffs. Er stellt auch eine insgesamt schnelle Bildung der gewünschten kleinen Teilchen bereit, die den schlecht wasserlöslichen Arzneistoff enthalten. Gegebenenfalls können die kleinen Teilchen durch ein Trocknungsverfahren, wie z.B. durch Lyophilisieren oder Sprühtrocknen, isoliert werden. Folglich kann das Verfahren getrocknete kleine Teilchen bereitstellen, die einen schlecht wasserlöslichen Arzneistoff enthalten. Wenn der zweite

Homogenisierungsschritt fehlt, können sehr große Mengen des schlecht wasserlöslichen Arzneistoffs aus dem vorübergehend stabilen wässrigen gekühlten Homogenisat ausfallen oder sehr große Mengen des schlecht wasserlöslichen Arzneistoffs können durch Ausfallen aus dem wässrigen Träger ein Sediment bilden.

**[0093]** In einem Aspekt dieser Erfindung wurde unerwartet gefunden, dass kleine Teilchen, die den schlecht wasserlöslichen Arzneistoff Fenofibrat enthalten, durch ein Verfahren hergestellt werden können, das die Schritte

- (a) Mischen eines Gemischs von Fenofibrat und einer Phospholipidsubstanz bei hoher Scherung in einem wässrigen Träger in der Abwesenheit eines organischen Lösungsmittels innerhalb eines ersten Temperaturbereichs bei dem oder oberhalb des Schmelzpunkt(s) von Fenofibrat zur Bildung einer erwärmteten Suspension, worin Fenofibrat geschmolzen ist;
- (b) Homogenisieren der erwärmteten Suspension in einem ersten Druckbereich und innerhalb des ersten Temperaturbereichs zur Bildung eines erwärmteten Homogenisats, das Fenofibrat enthält;
- (c) Abkühlen des erwärmteten Homogenisats auf einen zweiten Temperaturbereich unterhalb der Schmelztemperatur von Fenofibrat zur Bildung eines vorübergehend stabilen, gekühlten Homogenisats, das Fenofibrat enthält;
- (d) Anwenden eines Teilchen-stabilisierenden energetischen Prozesses auf das gekühlte Homogenisat innerhalb eines zweiten Temperaturbereichs unterhalb der Schmelztemperatur von Fenofibrat und in einem zweiten Druckbereich zur Bildung einer gekühlten Dispersion kleiner Teilchen, die Fenofibrat enthalten, und
- (e) Trocknen der gekühlten Dispersion zur Bildung getrockneter kleiner Teilchen, die Fenofibrat enthalten, umfasst.

**[0094]** In diesem Verfahren kann dem Gemisch, der erwärmteten Suspension, dem erwärmteten Homogenisat, dem gekühlten Homogenisat, der gekühlten Dispersion und gegebenenfalls den getrockneten kleinen Teilchen z.B. in einem Mischschritt ein Statin zugesetzt werden. In welchem Schritt in dem Verfahren das Statin zugesetzt werden kann, um das beste Formulierungsergebnis bezüglich der Teilchengröße, der Bioverfügbarkeit oder jedweder anderen gewünschten Eigenschaft der Formulierung bereitzustellen, kann durch einfaches Experimentieren und eine einfache Verfahrensoptimierung durch Variieren der Konzentrationen der Bestandteile, der Temperatur, der Verfahrenszeit und dergleichen bestimmt werden. Die Zugabe des Statins einige Zeit nach dem Abkühlen des erwärmteten Homogenisats ist gegenwärtig bevorzugt.

**[0095]** Besonders wichtig für diesen Aspekt der Erfindung sind die Verwendung von zwei Homogenisierungsschritten, die durch einen Abkühlungsschritt getrennt sind, und die Verwendung eines Phospholipids als oberflächenaktive Substanz. Der erste Homogenisierungsschritt wird mit einer erwärmteten Suspension in der Gegenwart eines Phospholipids als oberflächenaktive Substanz in der Abwesenheit eines organischen Lösungsmittels durchgeführt, wobei Fenofibrat geschmolzen wird, um eine homogenisierte Mikroemulsion bereitzustellen, die Fenofibrat enthält. Der zweite Homogenisierungsschritt wird mit einem vorübergehend stabilen, gekühlten Homogenisat in der Gegenwart des Phospholipids durchgeführt, wobei das Fenofibrat ein Feststoff ist, um eine homogenisierte Dispersion kleiner Teilchen, die Fenofibrat enthalten, bereitzustellen. Bei einem Fehlen des zweiten Homogenisierungsschritts bilden sich leicht relativ große Kristalle von Fenofibrat aus dem vorübergehend stabilen, gekühlten Homogenisat. Bei einem Fehlen eines ersten Homogenisierungsschritts unter Erwärmen, der mit dem geschmolzenen Arzneistoff durchgeführt wird, dauert die Homogenisierung von festem Fenofibrat zur Bereitstellung einer Suspension von kleinen Teilchen von Fenofibrat in der gleichen Homogenisierungsvorrichtung unter im Wesentlichen den gleichen Homogenisierungsbedingungen des Drucks und der Temperatur länger oder viel länger, und zwar bezogen auf die Zeit für den zweiten Homogenisierungsschritt dieser Erfindung, und die Eigenschaften der Dispersionen, die durch beide Wege erzeugt werden, sind nicht identisch.

**[0096]** In einem bevorzugten Aspekt dieser Erfindung kann eine stabile Kombinationsformulierung, die Fenofibrat und ein Statin enthält, hergestellt werden, wenn eine gewünschte Menge eines Statins dem gekühlten Homogenisat unmittelbar vor dem energetischen Prozess der zweiten Homogenisierung in dem vorstehend beschriebenen Verfahren zugesetzt wird. Die resultierende Dispersion kann getrocknet werden, wie z.B. durch Gefriertrocknen oder Sprühtrocknen oder durch ein anderes geeignetes Trocknungsverfahren, gegebenenfalls in der Gegenwart von einem oder mehreren Zuckern, wie z.B. Saccharose und/oder Sorbit, um eine Matrix der zwei Arzneistoffe in dem getrockneten Zucker bereitzustellen. Das Fenofibrat umfasst getrocknete kleine Teilchen, die durch die oberflächenaktive Substanz stabilisiert sind. Der Zucker kann amorph oder kristallin sein.

**[0097]** Es ist ein Vorteil dieser Erfindung, dass kleine Teilchen, die einen schlecht wasserlöslichen Fibrat-Arzneistoff enthalten, der mit einer oder mehr als einer oberflächenaktiven Substanz stabilisiert ist, in einer Kombination mit einem Statin als eine Dispersion in einem wässrigen Träger oder als getrocknete kleine Teilchen

hergestellt werden können.

**[0098]** Es ist ein weiterer Vorteil dieser Erfindung, dass eine Kombination von kleinen Teilchen, die einen schlecht wasserlöslichen Fibratarzneistoff enthalten, und eines Statins, in der Abwesenheit eines organischen Lösungsmittels hergestellt werden kann.

**[0099]** Es ist ein weiterer Vorteil dieser Erfindung, dass eine Kombination von kleinen Teilchen, die einen schlecht wasserlöslichen Fibratarzneistoff, der durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert ist, enthalten, und eines Statins, in der Abwesenheit eines organischen Lösungsmittels hergestellt werden kann.

**[0100]** Es ist ein weiterer Vorteil dieser Erfindung, dass eine Dosierungsform, die eine Kombination von kleinen Teilchen, die einen schlecht wasserlöslichen Fibratarzneistoff enthalten, und eines Statins umfasst, unter Verwendung pharmazeutisch verträglicher Träger, wie z.B. Phospholipiden, Zuckern und Polyolen, hergestellt werden kann.

**[0101]** Es ist ein weiterer Vorteil dieser Erfindung, dass eine Suspension einer Kombination von kleinen Teilchen, die einen schlecht wasserlöslichen Fibratarzneistoff enthält, und eines Statins hergestellt werden kann, wobei die Suspension bezüglich eines mechanischen Bewegens und eines Wachstums größerer Kristalle des Arzneistoffs über einen Zeitraum relativ stabil ist.

**[0102]** Es ist ein weiterer Vorteil dieser Erfindung, dass eine Matrix von kleinen Teilchen, die Fenofibrat enthalten, und eines Statins ohne die Verwendung eines organischen Lösungsmittels hergestellt werden kann.

**[0103]** Es ist ein weiterer Vorteil dieser Erfindung, dass eine Suspension von kleinen Teilchen, die Fenofibrat enthalten, und eines Statins hergestellt werden kann, wobei die Suspension bezüglich eines mechanischen Bewegens und eines Wachstums größerer Kristalle des Arzneistoffs über einen Zeitraum relativ stabil ist.

**[0104]** Es ist ein weiterer Vorteil dieser Erfindung, dass eine Zusammensetzung aus einer kombinierten pharmazeutischen Dosierungsform von Teilchen von Fenofibrat, die durch ein oberflächenaktives Phospholipidmittel stabilisiert sind, und einem Statin die Differenz zwischen der Menge an Fenofibrat, die in einem Patienten aufgenommen wird, der nüchtern ist, bezogen auf die Menge von Fenofibrat, die in dem gleichen Patienten, der Nahrung erhalten hat, aufgenommen wird, wesentlich vermindert.

**[0105]** Es ist ein weiterer Vorteil dieser Erfindung, dass eine pharmazeutische Kombinationsdosierungsform von Fenofibrat und einem Statin bereitgestellt wird, die oral, wie z.B. in einer Kapsel, in einer Tablette, in einer gepulverten Form, die in einem Getränk dispergiert werden kann, oder suspendiert oder gelöst in einer flüssigen Ölform verabreicht werden kann.

**[0106]** Es ist ein weiterer Vorteil dieser Erfindung, dass eine einmal täglich zu verabreichende pharmazeutisch wirksame Kombinationsdosierungsform von Fenofibrat und einem Statin bereitgestellt wird, die oral an einen Patienten verabreicht werden kann, der einer Behandlung durch die Arzneistoffe bedarf, und zwar unabhängig der Menge an Nahrung, die ein Patient vor oder nach der Verabreichung der Dosierungsform zu sich genommen hat.

**[0107]** Diese und andere Vorteile ergeben sich aus der Beschreibung der Erfindung.

**[0108]** Die [Fig. 1](#) ist ein Vergleich von mikrofluidisiertem Fenofibrat mit mikronisiertem Fenofibrat und Fenofibratzusammensetzungen, die in der Gegenwart von Stärke hergestellt worden sind, mittels optischer Mikroskopie.

**[0109]** Die [Fig. 2](#) ist ein Vergleich der oralen Bioverfügbarkeit von Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch Mikrofluidisierung in der Gegenwart eines Phospholipid-Stabilisierungsmittels hergestellt worden sind, bezogen auf die orale Bioverfügbarkeit von mikronisiertem Fenofibrat unter nüchternen Bedingungen, Bedingungen einer Nahrung mit geringem Fettgehalt und einer Nahrung mit hohem Fettgehalt.

**[0110]** Die vorliegende Erfindung stellt eine oral verabreichte pharmazeutische Kombinationszusammensetzung bereit, die Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, und ein Statin umfasst, wobei die Mikroteilchen vorzugsweise in der Gegenwart der oberflächenaktiven Phospholipidsubstanz hergestellt werden, und wobei eine therapeutisch wirksame Menge der Zusam-

mensetzung eine Menge an Fenofibrat für einen nüchternen menschlichen Patienten, der einer Behandlung durch Fenofibrat bedarf, bereitstellt, welche mehr als 80 % der Menge an Fenofibrat beträgt, die durch die Menge für den Patienten bereitgestellt wird, wenn dieser eine Mahlzeit mit hohem Fettgehalt aufgenommen hat, die mindestens 1000 Kalorien umfasst, von denen 50 % von Fett stammen.

[0111] Die vorliegende Erfindung stellt auch eine Dosierungsform einer pharmazeutischen Zusammensetzung bereit, die eine Kombination eines Statins und von Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, umfasst, wobei die Dosierungsform für einen Patienten, der einer Behandlung durch das Statin und Fenofibrat bedarf, eine therapeutisch wirksame Dosis des Statins und eine therapeutisch wirksame Menge an aktiver Fenofibrat-Spezies bereitstellt, welche mindestens 80 % der Menge an aktiver Fenofibrat-Spezies beträgt, die durch die Menge für den Patienten bereitgestellt wird, wenn dieser eine Fett-enthaltende Mahlzeit aufgenommen hat. Die Mikroteilchen werden vorzugsweise in der Gegenwart der oberflächenaktiven Phospholipidsubstanz hergestellt.

[0112] Die vorliegende Erfindung stellt auch eine Dosierungsform einer pharmazeutischen Zusammensetzung bereit, die eine Kombination eines Statins und von Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, umfasst, wobei die Dosierungsform für einen menschlichen nüchternen Patienten, der einer Behandlung durch das Statin und Fenofibrat bedarf, eine therapeutisch wirksame Dosis des Statins und eine therapeutisch wirksame Menge an aktiver Fenofibrat-Spezies bereitstellt, welche mehr als 80 % der Menge an aktiver Fenofibrat-Spezies beträgt, die durch die Menge für den Patienten bereitgestellt wird, wenn dieser mindestens 1000 Kalorien aufgenommen hat, von denen 50 % von Fett stammen. Die Mikroteilchen werden vorzugsweise in der Gegenwart der oberflächenaktiven Phospholipidsubstanz hergestellt.

[0113] Die vorliegende Erfindung stellt auch eine orale Dosierungsform einer pharmazeutischen Zusammensetzung bereit, die eine Kombination eines Statins und von Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, umfasst, wobei die Dosierungsform für das Blut eines menschlichen nüchternen Patienten, der einer Behandlung durch das Statin und Fenofibrat bedarf, eine therapeutisch wirksame Dosis des Statins und eine therapeutisch wirksame Menge an aktiver Fenofibrat-Spezies bereitstellt, welche zwischen 85 % und 115 % der Menge an aktiver Fenofibrat-Spezies beträgt, die durch die Menge für das Blut des Patienten bereitgestellt wird, wenn dieser mindestens 1000 Kalorien aufgenommen hat, von denen 50 % von Fett stammen. Die Mikroteilchen werden vorzugsweise in der Gegenwart der oberflächenaktiven Phospholipidsubstanz hergestellt.

[0114] Die vorliegende Erfindung stellt auch eine orale Dosierungsform einer pharmazeutischen Zusammensetzung bereit, die eine Kombination eines Statins und von Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, umfasst, wobei die Dosierungsform für einen menschlichen Patienten im nüchternen Zustand, der einer Behandlung durch das Statin und Fenofibrat bedarf, eine therapeutisch wirksame Dosis des Statins und eine therapeutisch wirksame Menge einer aktiven Fenofibratspezies bereitstellt, welche mindestens 85 % der AUC-Menge an aktiver Fenofibratspezies beträgt, die durch die Menge für den Patienten bereitgestellt wird, wenn dieser mindestens 1000 Kalorien aufgenommen hat, von denen 50 % von Fett stammen. Die Mikroteilchen werden vorzugsweise in der Gegenwart der oberflächenaktiven Phospholipidsubstanz hergestellt.

[0115] Die vorliegende Erfindung stellt auch eine Dosierungsform einer pharmazeutischen Zusammensetzung bereit, die eine Kombination eines Statins und von Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, umfasst, wobei die Mikroteilchen von Fenofibrat durch ein Verfahren hergestellt werden, das die Schritte umfasst:

- (a) Mischen eines Gemisches von Fenofibrat und einer Phospholipidsubstanz bei hoher Scherung in einem wässrigen Träger in der Abwesenheit eines organischen Lösungsmittels innerhalb eines ersten Temperaturbereichs bei dem oder oberhalb des Schmelzpunkt(s) von Fenofibrat zur Bildung einer erwärmteten Suspension, worin Fenofibrat geschmolzen ist;
- (b) Homogenisieren der erwärmteten Suspension in einem ersten Druckbereich und innerhalb des ersten Temperaturbereichs zur Bildung eines erwärmteten Homogenisats, das Fenofibrat enthält;
- (c) Abkühlen des erwärmteten Homogenisats auf einen zweiten Temperaturbereich unterhalb der Schmelztemperatur von Fenofibrat zur Bildung eines vorübergehend stabilen, gekühlten Homogenisats, das Fenofibrat enthält;
- (d) Anwenden eines Teilchen-stabilisierenden energetischen Prozesses auf das gekühlte Homogenisat innerhalb eines zweiten Temperaturbereichs unterhalb der Schmelztemperatur von Fenofibrat und in einem zweiten Druckbereich zur Bildung einer gekühlten Dispersion kleiner Teilchen, die Fenofibrat enthalten, und

(e) Trocknen der gekühlten Dispersion zur Bildung getrockneter kleiner Teilchen, die Fenofibrat enthalten.

**[0116]** In einem anderen Aspekt stellt diese Erfindung auch ein Verfahren zur Behandlung einer Dyslipidämie und einer Dyslipoproteinämie und entsprechender Erkrankungen in einem Patienten bereit, umfassend die Verabreichung an den Patienten einer Dosierungsform der vorstehend genannten pharmazeutischen Zusammensetzungen, die eine Kombination eines Statins und von Mikroteilchen von Fenofibrat umfassen.

**[0117]** Diese Erfindung beschreibt auch eine oral verabreichte pharmazeutische Kombinationszusammensetzung, die Mikroteilchen von festem Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, und ein Statin umfasst, wobei die Mikroteilchen in er Gegenwart der oberflächenaktiven Phospholipidsubstanz und eines oder mehrerer Träger(s) hergestellt werden, und wobei eine therapeutisch wirksame Menge der Zusammensetzung eine Menge an Fenofibrat an einen nüchternen menschlichen Patienten bereitstellt, der einer Behandlung durch Fenofibrat bedarf, die größer ist als 80 % der Menge an Fenofibrat, die durch die Menge für den Patienten bereitgestellt wird, wenn dieser eine Mahlzeit mit hohem Fettgehalt aufgenommen hat, die mindestens 1000 Kalorien umfasst, von denen 50 % von Fett stammen.

**[0118]** Ein nüchterner Patient ist hier als ein Patient definiert, der für mindestens 10 Stunden vor der Verabreichung einer Dosierungsform dieser Erfindung, die eine Kombination eines Statins und von Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, umfasst, keinerlei Nahrung gegessen hat, d.h. gefastet hat, und der mindestens 4 Stunden nach der Verabreichung der Dosierungsform keinerlei Nahrung ißt und das Fasten fortsetzt. Die Dosierungsform wird vorzugsweise mit 180 ml Wasser während des Zeitraums des Fastens verabreicht und Wasser kann nach 2 Stunden nach Belieben gegeben werden.

**[0119]** Ein Patient, der Nahrung aufgenommen hat, ist hier als ein Patient definiert, der für mindestens 10 Stunden über Nacht gefastet hat und dann eine vollständige Testmahlzeit innerhalb von 30 min ab der ersten Aufnahme gegessen hat. Die Dosierungsform dieser Erfindung wird mit 180 ml Wasser innerhalb von 5 min nach dem Ende der Mahlzeit verabreicht. Dann wird 4 Stunden nach der Dosierung keine Nahrung zugelassen. Wasser kann nach 2 Stunden nach Belieben gegeben werden. Eine Testmahlzeit mit hohem Fettgehalt stellt etwa 1000 Kalorien für den Patienten bereit, wobei etwa 50 % des Kaloriengehalts von dem Fettgehalt der Mahlzeit stammen. Eine repräsentative Testmahlzeit mit hohem Fett- und Kaloriengehalt umfasst 2 Eier, die in Butter gebraten worden sind, 2 Streifen Schinken, 2 Scheiben Toast mit Butter, 4 Unzen Bratkartoffeln und 8 Unzen Vollmilch, so dass 150 Proteinkalorien, 250 Kohlenhydratkalorien und 500 bis 600 Fettkalorien bereitgestellt werden. Mahlzeiten mit hohem Fettgehalt können in klinischen Bioäquivalenz- und Bioverfügbarkeitsstudien von Fenofibrat verwendet werden. Mahlzeiten mit hohem Fettgehalt können eine erhöhte Absorption und Aufnahme von Fenofibrat fördern.

**[0120]** Die Zusammensetzungen und Verfahren dieser Erfindung können bei der Behandlung von Patienten eingesetzt werden, die an Hypercholesterinämie und entsprechenden, hier beschriebenen Lipidstörungen leiden. Es sollte beachtet werden, dass die Definitionen des nüchternen Zustands und des Zustands nach der Nahrungsaufnahme in erster Linie dem Zweck eines klinischen Vergleichs im Hinblick auf diese Erfindung mit anderen bekannten Dosierungsformen dienen. Patienten werden von den Zusammensetzungen und Verfahren dieser Erfindung profitieren, wenn sie sich in einem nüchternen Zustand, der vorstehend definiert worden ist, einem Zustand nach der Nahrungsaufnahme, der vorstehend definiert worden ist, und auch in anderen Nahrungsaufnahmeständen befinden, wenn das konsumierte Nahrungsmittel etwa 1000 Kalorien enthält und/oder etwa 50 % des kalorischen Gehalts von Fett abgeleitet sind. Patienten, die von den Zusammensetzungen und Verfahren dieser Erfindung profitieren, werden häufig eine Fett-beschränkte Diät, eine Kalorien-beschränkte Diät oder beides durchführen und täglich in natürlicher Weise verschiedene Mengen an Nahrung von zahlreichen Quellen zu zahlreichen unterschiedlichen Tageszeiten konsumieren. Die Definitionen des nüchternen Zustands und des Zustands nach der Nahrungsaufnahme, die vorstehend angegeben worden sind, sollen den Nutzen dieser Erfindung nicht beschränken oder Patienten ausschließen, die einer Behandlung mit den Zusammensetzungen und Verfahren dieser Erfindung bedürfen.

**[0121]** In einem klinischen Umfeld kann die Abwesenheit oder die wesentliche Beseitigung eines Nahrungseffekts bezüglich Fenofibrat festgestellt werden, wenn die 90 %-Konfidenzintervalle für das Verhältnis des geometrischen Mittels bezogen auf die log-transformierten Daten in klinischen Studien von Behandlungen im nüchternen Zustand und im Zustand nach einer Nahrungsaufnahme innerhalb von 80 % bis 125 % für AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) und von 70 % bis 143 % für  $C_{max}$  (Peakkonzentration) liegen. Die Gegenwart eines Nahrungseffekts kann festgestellt werden, wenn die 90 %-Konfidenzintervalle für das Verhältnis des geometrischen Mittels bezogen auf die log-transformierten Daten in klinischen Studien von Be-

handlungen im nüchternen Zustand und im Zustand nach einer Nahrungsaufnahme außerhalb von 80 % bis 125 % für AUC und außerhalb von 70 % bis 143 % für C<sub>max</sub> liegen.

**[0122]** „Kleines Teilchen“ bezieht sich hier auf ein Teilchen oder eine Verteilung von Teilchen mit einem Durchmesser bzw. einem durchschnittlichen Durchmesser von Nanometer bis Mikrometer, vorzugsweise unter 10 µm. Kleine Teilchen sind Mikroteilchen, wie sie hier verwendet werden, und beziehen sich auch auf feste Teilchen mit unregelmäßigen, nicht-kugelförmigen oder kugelförmigen Formen. Vorzugsweise weisen die Mikroteilchen dieser Erfindung eine volumengemittelte mittlere Teilchengröße von kleiner als 10 µm, mehr bevorzugt von kleiner als 5 µm, noch mehr bevorzugt von kleiner als 4 µm, noch mehr bevorzugt von kleiner als 3 µm, noch mehr bevorzugt von kleiner als 2 µm, noch mehr bevorzugt von kleiner als 1 µm und in manchen Aspekten dieser Erfindung von kleiner als 0,5 µm auf.

**[0123]** Mit „getrocknet“ ist ein Wasser- oder Feuchtigkeitsgehalt von größer als 0 Prozent und unter 5 Gew.-%, vorzugsweise unter 4 Gew.-%, mehr bevorzugt unter 3 Gew.-%, und noch mehr bevorzugt unter 2 Gew.-% und insbesondere unter 1 Gew.-% gemeint. In bevorzugten Ausführungsformen liegt die Menge an Wasser zwischen 0,1 Gew.-% und 3 Gew.-%, mehr bevorzugt zwischen 0,1 Gew.-% und 2 Gew.-% und insbesondere zwischen 0,1 Gew.-% und 1 Gew.-%. Mit „wasserfrei“ ist ein Wassergehalt von Null gemeint.

**[0124]** Mit „vorübergehend stabil“ ist gemeint, dass kleine Teilchen des gekühlten Homogenisats als kleine Teilchen in einer Dispersion des wässrigen Trägers bei im Wesentlichen der Größe verbleiben, die schließlich in dem ersten Homogenisierungsschritt erzeugt wird, jedoch für einen relativ kurzen Zeitraum und nicht unendlich lang. Der Zeitraum, für den ein gekühltes Homogenisat vorübergehend stabil bleibt, kann von bis zu etwa 1 Sekunde bis zu etwa 48 Stunden und vorzugsweise von bis zu etwa 15 min bis zu etwa 24 Stunden und insbesondere von bis zu etwa 6 Stunden bis zu etwa 24 Stunden variieren, obwohl der Zeitraum mit vielen Faktoren variieren kann. Falls es nicht anschließend mit einem stabilisierenden energetischen Schritt behandelt wird, kann sich das vorübergehend stabile Material verändern. Beispielsweise können, wie dies gewöhnlich bei der Umkristallisation einer kristallinen Substanz aus einem organischen Lösungsmittel festgestellt werden kann, das Wachstum und das Ausfallen von Kristallen durch die Gegenwart von Impfkristallen, durch Rühren einer gekühlten übersättigten Lösung eines Arzneistoffs und durch Kratzen der Innenoberfläche eines Behälters, der einen übersättigten gelösten Arzneistoff enthält, unterhalb des Flüssigkeitsniveaus, wodurch Keimbildungsstellen für die Kristallisation erzeugt werden, induziert oder verstärkt werden. Solche Faktoren können die Zeit der vorübergehenden Stabilität in dem gekühlten Homogenisat dieser Erfindung beeinflussen, und ein solches Kristallwachstum ist in der vorliegenden Erfindung nicht erwünscht. Die Größe (d.h. der durchschnittliche Durchmesser) der vorübergehend stabilen Teilchen des gekühlten Homogenisats kann während des relativ kurzen Zeitraums geringfügig um 1000 % ihrer ursprünglichen Größe oder mehr bezogen auf die Größe zunehmen, die in dem Homogenisierungsschritt unter Erwärmung erzeugt worden ist, wird jedoch vorzugsweise bei der Größe, die in dem ersten Homogenisierungsschritt erzeugt worden ist, bis zu einer Größe eines etwa 100 % größeren Durchmessers und mehr bevorzugt bis zu einer Größe eines etwa 50 % größeren Durchmessers verbleiben. Nach dem relativ kurzen Zeitraum werden die Teilchen z.B. durch Ostwald-Reifung und Kristallisation in unerwünschter Weise noch größer werden. Nach dem relativ kurzen Zeitraum kann ein Arzneistoff auch in unerwünschter Weise in der Form großer Teilchen aus der Suspension kristallisieren. Die Teilchen des erwärmten Homogenisats können nach dem relativ kurzen Zeitraum auch in unerwünschter Weise und irreversibel agglomerieren. Zusätzlich kann bezüglich der Komponenten der Formulierung nach dem relativ kurzen Zeitraum eine unerwünschte Phasentrennung von dem wässrigen Träger stattfinden und die Komponenten können ausfallen und sich in Komponenten trennen, die viel Arzneistoff und viel oberflächenaktive Substanz enthalten, wenn auf das gekühlte Homogenisat nicht ein stabilisierender energetischer Prozess angewandt wird.

**[0125]** Beispiele für einige geeignete oberflächenaktive Substanzen, die in dem hier beschriebenen Heißschmelz-Mikrofluidisierungsverfahren geeignet sind, umfassen: (a) Natürliche grenzflächenaktive Mittel, wie z.B. Casein, Gelatine, Tragant, Wachse, magensaftresistente Harze, Paraffin, Akaziengummi, Gelatine, Cholesterinester, Phospholipide und Triglyceride; (b) nichtionische grenzflächenaktive Mittel, wie z.B. Polyoxyethylenfettalkoholether, Sorbitanfettsäureester, Polyoxyethylenfettsäureester, Sorbitanester, Glycerinmonostearat, Polyethylenglykole, Cetylalkohol, Cetostearylalkohol, Stearylalkohol, Poloxamere, Poloxamine, Methylcellulose, Hydroxycellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, nichtkristalline Cellulose, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon und synthetische Phospholipide, natürliche Gummis; (c) anionische grenzflächenaktive Mittel, wie z.B. Kaliumlaurat, Triethanolaminstearat, Natriumlaurylsulfat, Alkylpolyoxyethylensulfate, Natriumalginat, Dioctylnatriumsulfosuccinat, negativ geladene Phospholipide (Phosphatidylglycerin, Phosphatidylinosit, Phosphatidylserin, Phosphatidsäure und deren Salze), und negativ geladene Glycerinester, Natriumcarboxymethylcellulose und Calciumcarboxymethylcellulose; (d) kationische grenzflächenaktive Mittel,

wie z.B. quartäre Ammoniumverbindungen, Benzalkoniumchlorid, Cetyltrimethylammoniumbromid, Chitosane und Lauryldimethylbenzylammoniumchlorid; (e) kolloidale Tone, wie z.B. Bentonit und Veegum. Eine detaillierte Beschreibung dieser grenzflächenaktiven Mittel findet sich in Remington's Pharmaceutical Sciences und in Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman et al., 1986.

**[0126]** Insbesondere umfassen Beispiele für geeignete oberflächenaktive Substanzen eines oder eine Kombination der folgenden: Poloxamere, wie z.B. Pluronic™ F68, F108 und F127, bei denen es sich um Blockcopomere von Ethylenoxid und Propylenoxid handelt, die von BASF erhältlich sind, und Poloxamine, wie z.B. Tetronic™ 908 (T908), bei dem es sich um ein tetrafunktionelles Blockcopolymer handelt, das durch die aufeinander folgende Zugabe von Ethylenoxid und Propylenoxid zu Ethyleniamin erhalten wird, und das von BASF erhältlich ist, Triton™ X-200, bei dem es sich um ein Alkylarylpolyethersulfonat handelt, das von Rohm und Haas erhältlich ist, Tween 20, 40, 60 und 80, bei denen es sich um Polyoxyethylensorbitanfettsäureester handelt, die von ICI Specialty Chemicals erhältlich sind, Carbowax™ 3550 und 934, bei denen es sich um Polyethyenglykole handelt, die von Union Carbide erhältlich sind, Hydroxypropylmethylcellulose, Dimyristoylphosphatidylglycerin-Natriumsalz, Natriumdodecylsulfat, Natriumdesoxycholat und Cetyltrimethylammoniumbromid.

**[0127]** Bevorzugte oberflächenaktive Substanzen sind oberflächenaktive Phospholipidsubstanzen. Mit oberflächenaktiven Phospholipidsubstanzen oder oberflächenaktiven Phospholipidmitteln ist ein einzelnes Phospholipid oder ein Gemisch aus zwei oder mehr Phospholipiden, wie z.B. ein Gemisch aus zwei oder ein Gemisch aus drei oder ein Gemisch aus vier oder ein Gemisch aus fünf oder ein Gemisch aus sechs bis etwa 10 Phospholipiden gemeint. Geeignete Phospholipide umfassen gesättigte Phospholipide, ungesättigte Phospholipide, natürlich abgeleitete Phospholipide, synthetische Phospholipide und halbsynthetische Phospholipide, tierische und pflanzliche Phospholipide, Phospholipide aus Ei, Sojabohnenphospholipide, Maisphospholipide, Weizenkeim-, Flachs-, Baumwolle- und Sonnenblumensamen-Phospholipide, Milchfettphospholipide, gereinigte Phospholipide von diesen und anderen natürlichen Quellen, Glycerophospholipide, Sphingophospholipide, Phosphatide, Phospholipide, die Fettsäureester enthalten, einschließlich Palmitat, Stearat, Oleat, Linoleat und Arachidonat, deren Ester Gemische und Gemische von Isomeren in den Phospholipiden sein können, Phospholipide, die aus Fettsäuren zusammengesetzt sind, die eine oder mehr als eine Doppelbindung enthalten, wie z.B. Dioleylphosphatidylcholin und Phosphatidylcholin aus Ei, die als Pulver nicht stabil, sondern hygrokopisch sind und Feuchtigkeit absorbieren können und gummiartig werden können, Phospholipide, die aus gesättigten Fettsäuren zusammengesetzt sind, die als Pulver stabil sind und relativ weniger zur Absorption von Feuchtigkeit neigen, Phosphatidylserine, Phosphatidylcholine, Phosphatidylethanolamine, Phosphatidylinositol, Phosphatidylglycerine, wie z.B. Dimyristoylphosphatidylglycerin, L-alpha-Dimyristoylphosphatidylglycerin, das auch als 1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phospho(rac-1-glycerin) und auch als DMPG bekannt ist, Phosphatidsäure, hydrierte natürliche Phospholipide, und käufliche gesättigte und ungesättigte Phospholipide, wie z.B. diejenigen, die von Avanti Polar Lipids, Inc., Alabaster, Alabama, USA, erhältlich sind. In der Abwesenheit eines internen Gegenions in dem Phospholipid ist ein bevorzugtes Gegenion ein einwertiges Kation, wie z.B. ein Natriumion. Das Phospholipid kann salzhaltig oder entsalzt, hydriert oder partiell hydriert sein. Die oberflächenaktive Phospholipidsubstanz kann ein Gemisch dieser Phospholipide sein.

**[0128]** Bevorzugte Phospholipide umfassen Lipoid E80, Lipoid EPC, Lipoid SPC, DMPG, Phospholipon 100H, ein hydriertes Sojabohnenphosphatidylcholin, Phospholipon 90H, Lipoid SPC-3, Phospholipid aus Ei, gereinigtes Phospholipid aus Ei und Gemische davon. Ein gegenwärtig am meisten bevorzugtes Phospholipid ist Lipoid E80.

**[0129]** Die Konzentration einer oberflächenaktiven Substanz, die den erfindungsgemäß hergestellten Formulierungen zugesetzt wird, kann im Bereich von 0,1 bis 50 %, vorzugsweise von 0,2 bis 20 % und mehr bevorzugt von 0,4 bis 15 % vorliegen. Eine gegenwärtig bevorzugte Konzentration von Lipoid E80 beträgt etwa 0,4 % bis 15 %, mehr bevorzugt etwa 0,5 % bis etwa 10 % und insbesondere von 2 bis 5 %.

**[0130]** In einem bevorzugten Aspekt wird ein Verfahren zur Herstellung kleiner Teilchen bereitgestellt, die Fenofibrat und eine oberflächenstabilisierende Phospholipidsubstanz enthalten, das die Schritte (a) Mischen eines Gemisches des schlecht wasserlöslichen Arzneistoffs und einer Phospholipidsubstanz bei hoher Scherung in einem wässrigen Träger in der Abwesenheit eines organischen Lösungsmittels und gegebenenfalls in der Gegenwart von einer oder mehr als einer oberflächenaktiven Substanz innerhalb eines ersten Temperaturbereichs bei dem oder oberhalb des Schmelzpunkt(s) des Arzneistoffs zur Bildung einer erwärmten Suspension, die den Arzneistoff enthält, dann (b) Homogenisieren der erwärmten Suspension in einem ersten Druckbereich und innerhalb des ersten Temperaturbereichs zur Bildung eines erwärmten Homogenisats, das den Arzneistoff enthält, dann (c) Abkühlen des erwärmten Homogenisats auf einen zweiten Temperaturbereich un-

terhalb der Schmelztemperatur des Arzneistoffs zur Bildung eines vorübergehend stabilen, gekühlten Homogenisats, das den Arzneistoff enthält, dann (d) Anwenden eines Teilchen-stabilisierenden energetischen Prozesses auf das gekühlte Homogenisat innerhalb eines zweiten Temperaturbereichs und in einem zweiten Druckbereich zur Bildung einer gekühlten Dispersion kleiner Teilchen, die den Arzneistoff enthalten, und dann (e) gegebenenfalls Trocknen der gekühlten Dispersion zur Bildung getrockneter kleiner Teilchen, die den Arzneistoff enthalten, umfasst. Ein Statin kann bei jedwedem der vorstehend genannten Schritte zugesetzt werden, wird jedoch vorzugsweise an irgendeinem Punkt nach dem Abkühlen des erwärmten Homogenisats zugesetzt.

**[0131]** In einem spezifischen Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung eine Zusammensetzung und ein Verfahren zur Herstellung von Mikroteilchen von Fenofibrat, wobei die kleinen Teilchen zur Herstellung einer oral zu verabreichenden pharmazeutischen Zusammensetzung verwendet werden, welche die Mikroteilchen aus festem Fenofibrat und ein Statin umfasst, wobei die Mikroteilchen durch eine oberflächenaktive Phospholipid-substanz stabilisiert sind, wobei die Mikroteilchen in der Gegenwart der oberflächenaktiven Phospholipid-substanz hergestellt werden, und wobei eine therapeutisch wirksame Menge der Zusammensetzung eine Menge an Fenofibrat für einen nüchternen menschlichen Patienten bereitstellt, der einer Behandlung bedarf, die größer ist als 80 % der Menge an Fenofibrat, die durch die Menge für den Patienten bereitgestellt wird, wenn dieser mindestens 1000 Kalorien aufgenommen hat, von denen 50 % von Fett stammen.

**[0132]** Das Verfahren umfasst die Schritte (a) des Mischens eines Gemisches des schlecht wasserlöslichen Arzneistoffs Fenofibrat und einer Phospholipidsubstanz bei hoher Scherung in einem wässrigen Träger in der Abwesenheit eines organischen Lösungsmittels und gegebenenfalls in der Gegenwart von einer oder mehr als einer oberflächenaktiven Substanz innerhalb eines ersten Temperaturbereichs bei dem oder oberhalb des Schmelzpunkt(s) des Arzneistoffs zur Bildung einer erwärmten Suspension, die den Arzneistoff enthält, dann (b) des Homogenisierens der erwärmten Suspension in einem ersten Druckbereich und innerhalb des ersten Temperaturbereichs zur Bildung eines erwärmten Homogenisats, das den Arzneistoff enthält, dann (c) des Abkühlens des erwärmten Homogenisats auf einen zweiten Temperaturbereich unterhalb der Schmelztemperatur des Arzneistoffs zur Bildung eines vorübergehend stabilen, gekühlten Homogenisats, das den Arzneistoff enthält, dann (d) des Zugebens einer gewünschten Menge eines Statins zu dem gekühlten Homogenisat, dann (e) des Anwendens eines Teilchen-stabilisierenden energetischen Prozesses auf das gekühlte Homogenisat innerhalb eines zweiten Temperaturbereichs und in einem zweiten Druckbereich zur Bildung einer gekühlten Dispersion stabilisierter kleiner Teilchen, die beide Arzneistoffe enthalten, und dann (f) gegebenenfalls des Trocknens der gekühlten Dispersion zur Bildung einer getrockneten Matrix, die beide Arzneistoffe enthält.

**[0133]** Ein Gemisch aus einem schlecht wasserlöslichen Fibrat und einer oberflächenaktiven Substanz, wie z.B. einer Phospholipidsubstanz, kann durch Zugeben einer oberflächenaktiven Substanz und des schlecht wasserlöslichen Fibrats zu einem wässrigen Träger und dann Mischen bei hoher Scherung, wie z.B. bis zu 30 min bei einer Schergeschwindigkeit bis zu 10000 U/min, hergestellt werden. Als ein Beispiel kann ein Gemisch aus Fenofibrat und einer Phospholipidsubstanz durch Zugeben einer Phospholipidsubstanz und von Fenofibrat zu einem wässrigen Träger und dann Mischen des Gemisches bei einer hohen Scherung bis zu 30 min bei einer Schergeschwindigkeit bis zu 10000 U/min hergestellt werden. Vorzugsweise liegt das Fenofibrat, das zur Bildung des Gemisches verwendet wird, in der Form eines Pulvers oder kleinen Kristallen oder kleinen Stücken vor, die einen Durchmesser von weniger als etwa 5 mm aufweisen, um das Mischen zu erleichtern. Größere Kristalle oder Arzneistoffmassen können vor dem Bilden des Gemisches, das in dieser Erfindung verwendet wird, auf etwa 5 mm oder kleiner gemahlen werden, um das Mischen zu erleichtern.

**[0134]** Geeignete wässrige Träger umfassen Wasser, steriles Wasser, Wasser zur Injektion und gepuffertes Wasser, wie z.B. Phosphat-gepuffertes Wasser. Der pH-Wert des Puffers kann im Bereich von 4 bis 10, vorzugsweise von 7 bis 9 und insbesondere von 7,5 bis 8,5 liegen. Ein bevorzugter wässriger Träger ist ein 0,01 bis 10 mM Natriumphosphatpuffer. Der pH-Wert des Trägers wird vorzugsweise bei Raumtemperatur vor dem Mischen mit der Phospholipidsubstanz und dem schlecht wasserlöslichen Arzneistoff und vor dem Erwärmen auf eine erste Temperatur eingestellt. Der pH-Wert kann durch Zugeben einer Säure oder einer Base, wie z.B. HCl oder NaOH, zu einer Lösung eines Phosphatsalzes eingestellt werden. Vorzugsweise enthält der wässrige Träger keinen gelösten Sauerstoff. Ein gegenwärtig am meisten bevorzugter wässriger Träger ist ein 10 mM Phosphatpuffer. Gegebenenfalls kann bzw. können dem wässrigen Träger ein oder mehrere Kohlenhydrat(e) oder Füllstoff(e) zugesetzt werden. Bevorzugte Kohlenhydrate und Füllstoffe umfassen Monosaccharide, Disaccharide, Trisaccharide und Zucker, wie z.B. Saccharose, Raffinose, Lactose, Mannit, Sorbit, Trehalose, Glycerin, Dextrose, Fructose, eine Pentose, eine Hexose, Xylit und Gemische davon. Die am meisten bevorzugten Kohlenhydrate und Füllstoffe umfassen Saccharose, Raffinose, Sorbit, Trehalose und Gemische davon. Die Konzentrationen der Kohlenhydrate können im Bereich von etwa 5 % bis etwa 40 %, vorzugsweise

etwa 10 % bis etwa 30 % liegen.

**[0135]** Wenn Raffinose in den Zusammensetzungen dieser Erfindung verwendet wird, wird sie vorzugsweise zusammen mit Saccharose verwendet, wobei das Verhältnis von Saccharose zu Raffinose im Bereich von etwa 1:1 bis etwa 500:1, mehr bevorzugt im Bereich von 10:1 bis 100:1 liegt.

**[0136]** In einem Aspekt kann der wässrige Träger anfänglich bei einer Temperatur zwischen etwa 4°C und etwa 100°C, vorzugsweise zwischen 20°C und 90°C und mehr bevorzugt zwischen 20°C und 50°C vorliegen. Dies ist insbesondere für Fenofibrat geeignet. Der wässrige Träger kann vor oder nach der Zugabe des Gemischs auf den gewünschten ersten Temperaturbereich erwärmt werden.

**[0137]** In einem anderen Aspekt kann der wässrige Träger auf eine Temperatur über 100°C erwärmt werden, z.B. auf bis zu 275°C überhitzt werden. In diesem Fall kann der wässrige Träger in einem geschlossenen Behälter oder einer geschlossenen Vorrichtung bei einem Druck enthalten sein, der über dem Umgebungsdruck liegt. Der überhitzte wässrige Träger und das Gemisch können in einem mit Druck beaufschlagten geschlossenen System enthalten sein, wie z.B. in einem Edelstahlbehälter, in dem eine Scherung mit hoher Geschwindigkeit ausgeübt werden kann. Der Behälter ist vorzugsweise durch eine geeignete Rohrleitung und Ventile mit einer erwärmten Homogenisierungsvorrichtung verbunden, die ferner einen Vorratsbehälter und gegebenenfalls eine Rückführungsleitung umfasst, die das Homogenisat von der Homogenisierungsvorrichtung zurück zu dem Behälter leiten kann, wenn dieser in einem kontinuierlichen Modus oder Chargenmodus eingesetzt wird. Der Dampfdruck von Wasser bei 100°C beträgt etwa 14,7 psi und der Dampfdruck steigt mit Erhöhung der Temperatur. Beispielsweise beträgt der Dampfdruck von Wasser bei 120°C etwa 28,8 psi, bei 140°C etwa 52,4 psi, bei 160°C etwa 89,6 psi, bei 180°C etwa 145,4 psi, bei 200°C etwa 225,5 psi, bei 220°C etwa 337 psi, bei 240°C etwa 486 psi, bei 260°C etwa 680 psi und bei 275°C etwa 863 psi. Ein geschlossenes System, das in dieser Erfindung geeignet ist, kann die erwärmten Komponenten dieser Erfindung mindestens bei diesen und bei höheren Drücken und Temperaturen sicher enthalten und verwendet werden, um kleine Teilchen eines schlecht wasserlöslichen Arzneistoffs gemäß dieser Erfindung bereitzustellen.

**[0138]** Nach der Zugabe des schlecht wasserlöslichen Arzneistoffs und der oberflächenaktiven Substanz, wie z.B. Fenofibrat und einer Phospholipidsubstanz, zu dem wässrigen Träger, kann das Gemisch dann erwärmt werden, falls es nicht bereits erwärmt worden ist, vorzugsweise in der Abwesenheit von Sauerstoff, wie z.B. unter einer Stickstoff- oder Argonatmosphäre, bis die Temperatur auf einen ersten Temperaturbereich angestiegen ist, der bei oder über dem Schmelzpunkt des Arzneistoffs liegt. In dem Fall von Fenofibrat kann das Gemisch in dem wässrigen Träger auf zwischen 79°C (dem niedrigsten angegebenen Schmelzpunkt von Fenofibrat) und 99°C, vorzugsweise zwischen 79°C und 95°C und insbesondere zwischen 80°C und 90°C erwärmt werden. Im Allgemeinen ist es bevorzugt, dass die Temperatur bei oder bis zu etwa 20°C über dem Schmelzpunkt des Arzneistoffs liegt. Der wässrige Träger kann auf den ersten Temperaturbereich vor oder nach der Zugabe des Arzneistoffs und der oberflächenaktiven Substanz erwärmt werden. Das Gemisch wird bei dem ersten Temperaturbereich gehalten, während ein Mischen mit hoher Scherung angewandt wird. Das so hergestellte Gemisch umfasst eine Rohemulsion aus geschmolzenem Arzneistoff und oberflächenaktiver Substanz in dem erwärmten wässrigen Träger.

**[0139]** Während des Erwärmens des Gemisches wird ein Mischen mit hoher Scherung angewandt. Eine geeignete Scherung stammt z.B. von Propeller-enthaltenden Mischern, Homogenisierungsvorrichtungen, Mischern, Sonifikatoren oder anderen Vorrichtungen, die eine erwärmte Suspension erzeugen können. Geeignete Schergeschwindigkeiten können im Bereich von 500 bis 10000 U/min, vorzugsweise von 2000 bis 5000 U/min liegen. Das Mischen mit hoher Scherung kann bis zu 30 min oder gegebenenfalls sogar noch länger durchgeführt werden, um eine erwärmte Suspension zu bilden, die den Arzneistoff enthält. Das Mischen des Gemisches mit hoher Scherung stellt dann, wenn die Temperatur unter dem Schmelzpunkt des Arzneistoffs liegt, eine Suspension des Gemisches in dem wässrigen Träger bereit, und eine solche Suspension ist als Vorstufe für die erwärmte Suspension geeignet, die erzeugt wird, wenn die Temperatur auf oder über den Schmelzpunkt des Arzneistoffs erhöht wird. Eine fortgesetzte Anwendung eines Mischens mit hoher Scherung oder eine Anwendung eines heftigeren Mischens oder eines Mischens mit ultrahoher Scherung, wenn die Temperatur über dem Schmelzpunkt des Arzneistoffs liegt, kann ein erwärmtes Homogenisat des Gemisches in dem wässrigen Träger bereitstellen. Wenn die Temperatur über dem Schmelzpunkt des Arzneistoffs liegt, ist die erwärmte Suspension eine Suspension des geschmolzenen Arzneistoffs und der oberflächenaktiven Substanz in dem wässrigen Träger. In einem Aspekt ist die erwärmte Suspension eine Emulsion von geschmolzenem Arzneistoff und der oberflächenaktiven Substanz in dem wässrigen Träger. Ein Mischen mit hoher Scherung und ein Mischen mit ultrahoher Scherung können durch das Einbringen von mechanischer Energie z.B. unter Verwendung eines mechanischen Mischers oder Rührers oder einer Mühle, die mit einem Mischflügel oder

-propeller ausgestattet sind, der ein effizientes Mischen und eine effiziente Teilchengrößenverminderung durch eine hohe Scherturbulenz, turbulente Wirbel, eine Übertragung einer hohen kinetischen Fluidenergie, eine starke Energieverteilung, eine druckinduzierte Kavitation und entsprechende bekannte Homogenisierungsmechanismen induzieren kann.

**[0140]** In einem Aspekt können Vorrichtungen, die zur Herstellung einer erwärmten Suspension dieser Erfindung geeignet sind, bei der Herstellung des erwärmten Homogenisats dieser Erfindung verwendet werden, wenn ausreichend Energie auf die Teilchen der erwärmten Suspension übertragen wird, um ein erwärmtes Homogenisat zu bilden. In diesem Fall können das Erwärmen des Gemischs zur Bildung einer erwärmten Suspension und dann das Homogenisieren der erwärmten Suspension zur Bildung eines erwärmten Homogenisats als ein kontinuierlicher Schritt durchgeführt werden, bei dem der Schritt (a) und der Schritt (b) zu einem einzelnen Schritt kombiniert sind, wobei eine erwärmte Suspension gebildet und dann in ein erwärmtes Homogenisat ohne wesentliche Änderung der Vorrichtung oder ohne wesentliche Zunahme der Energie, die der erwärmten Gemischformulierung zugeführt wird, umgewandelt wird.

**[0141]** Homogenisierung bezieht sich hier auf die Erzeugung eines Homogenisats oder einer einheitlichen Verteilung kleiner Teilchen, die Arzneistoff enthalten, in einem wässrigen Träger als ein Ergebnis eines energetischen Prozesses, der auf eine Vorstufenzusammensetzung wie z.B. ein Gemisch, eine Mischung, ein Blend, eine Emulsion, eine Suspension, eine Dispersion oder eine andere Zusammensetzung von Feststoffen oder Feststoffteilchen oder Flüssigkeiten oder Flüssigkeitsteilchen oder -tröpfchen, die Arzneistoff und eine oder mehr als eine oberflächenaktive Substanz in einem wässrigen Träger umfassen, angewandt wird, wobei das Homogenisat und die erzeugten kleinen Teilchen bezüglich einer Phasentrennung in größere Teilchen oder Tröpfchen oder in uneinheitliche Feststoff- oder Flüssigkeitsdomänen mindestens vorübergehend stabil sind. Die Homogenisierung, insbesondere bezüglich der Bildung einer erwärmten Suspension und eines erwärmten Homogenisats, kann durch das Einbringen von mechanischer Energie, wie z.B. durch ein Mischen mit hoher Scherung, ein Mischen mit ultrahoher Scherung, ein Hochgeschwindigkeitsmischen, eine Mikrofluidisierung und ein Mahlen, wie z.B. durch Dispersionsmahlen, Kugelmahlen, Reibmahlen, Schwingungsmahlen und Medienmahlen, oder durch Anwenden von Schallenergie in der Form einer Sonifizierung erreicht werden. Vorzugsweise werden in dem Fall einer Mühle, die in diesem Verfahren eingesetzt wird, wobei die Mühle Medien oder Mahlmedien enthält, solche Medien in einem Filtrationsverfahren oder einem anderen geeigneten Trennverfahren entfernt, um homogenisierte Zusammensetzungen dieser Erfindung bereitzustellen. Die Homogenisierung wird vorzugsweise durch Hindurchschicken einer Vorstufenzusammensetzung unter hohem Druck, z.B. unter mehr als 1000 psi, durch eine kleine Öffnung erreicht, was zu einer Verminderung des durchschnittlichen Durchmessers und einer Zunahme der Anzahl und der Oberfläche von Teilchen oder Tröpfchen in der Vorstufenzusammensetzung und zur Erzeugung kleiner Teilchen führt. Ein bevorzugtes Homogenisierungsverfahren umfasst das Hindurchschicken einer Vorstufenzusammensetzung unter hohem Druck durch eine kleine Öffnung und eine Mikrofluidisierung, insbesondere bezüglich der Homogenisierung zur Herstellung einer gekühlten Dispersion dieser Erfindung.

**[0142]** Der Arzneistoff kann dem wässrigen Träger als ein Feststoff zugesetzt werden. Vorzugsweise kann der Arzneistoff, wie z.B. Fenofibrat, in der Form von Teilchen mit einer Größe im Bereich bis zu etwa 10 mm zugesetzt werden, wie z.B. als gemahlene oder mikronisierte Teilchen oder Pulver. Gemahlene Teilchen können z.B. durch Luftstrahlmahlen einer gepulverten oder kristallinen Fenofibratmasse erhalten werden. Der Arzneistoff kann dem wässrigen Träger auch als geschmolzenes Material, d.h. erwärmt auf oder über dessen Schmelzpunkt, vorzugsweise am Schmelzpunkt des Arzneistoffs bis etwa 20°C über dem Schmelzpunkt des Arzneistoffs, jedoch bei einer Temperatur unterhalb dessen Zersetzungspunkt, zugesetzt werden. Für Fenofibrat kann die bevorzugte Temperatur von etwa 80°C, dem Schmelzpunkt des Arzneistoffs, bis zu etwa 100°C betragen, obwohl Temperaturen bis zu dem Zersetzungspunkt des Arzneistoffs ebenfalls geeignet sind.

**[0143]** Die Konzentration der oberflächenaktiven Substanz in dem wässrigen Träger kann zwischen 0,1 % w/w und 90 % w/w, vorzugsweise zwischen 0,1 % w/w und 50 % w/w und mehr bevorzugt zwischen 0,2 % w/w und 20 % w/w und insbesondere zwischen 0,5 % w/w und 10 w/w variieren. Die Konzentration des Arzneistoffs, wie z.B. Fenofibrat, in dem wässrigen Träger kann zwischen 0,1 % w/w und 90 % w/w, vorzugsweise zwischen 0,5 % w/w und 50 w/w und mehr bevorzugt zwischen 1 % w/w und 20 % w/w variieren. Beispielsweise umfasst in einem Aspekt eine gegenwärtig bevorzugte Zusammensetzung 3 % bis 10 % einer Phospholipidsubstanz als eine oberflächenaktive Substanz und 14 % des schlecht wasserlöslichen Arzneistoffs Fenofibrat in 10 mM Phosphatpuffer bei pH 8 als einem wässrigen Träger. In einem anderen Aspekt umfasst eine gegenwärtig bevorzugte Zusammensetzung etwa 0,5 % einer Phospholipidsubstanz als eine oberflächenaktive Substanz und etwa 10 bis 14 % Fenofibrat.

**[0144]** Die oberflächenaktive Substanz kann dem wässrigen Träger bei jedweder Temperatur unterhalb von deren Zersetzungspunkt zugesetzt werden. Wenn sie als ein Gemisch von oberflächenaktiven Substanzen verwendet werden, können die einzelnen Komponenten separat dem wässrigen Träger oder kombiniert als Gemische vor der Zugabe zugesetzt werden. Die oberflächenaktive Substanz kann zusammen mit dem Arzneistoff, z.B. mit Fenofibrat, oder separat dem wässrigen Träger zugesetzt werden.

**[0145]** Das Gemisch aus dem Arzneistoff, wie z.B. Fenofibrat, und einer oberflächenaktiven Substanz, wie z.B. einer Phospholipidsubstanz, in einem wässrigen Träger, wird während der Anwendung eines Mischens mit hoher Scherung auf einen ersten Temperaturbereich erwärmt, um eine erwärmte Suspension zu erzeugen, die den Arzneistoff enthält.

**[0146]** Die erwärmte Suspension, die den Arzneistoff enthält, wird dann in dem ersten Temperaturbereich erwärmt, um ein erwärmtes Homogenisat zu bilden. Der erste Temperaturbereich wird während dieser Homogenisierung aufrechterhalten, um sicherzustellen, dass der Arzneistoff in einem geschmolzenen Zustand gehalten wird. Für Fenofibrat liegt der erste Temperaturbereich vorzugsweise bei 80°C bis 100°C und mehr bevorzugt bei 80°C bis 90°C, mit der Maßgabe, dass das Fenofibrat geschmolzen bleibt.

**[0147]** Die Homogenisierung der erwärmten Suspension, die den Arzneistoff enthält, kann in einer Anlage durchgeführt werden, die für dieses Verfahren geeignet ist. Geeignete Anlagen umfassen käufliche Hochdruckhomogenisierungsanlagen, wie z.B. APV Gaulin M15, Avestin Emulsiflex C5 oder C50 und MFIC Microfluidizer M110EH und andere käufliche Mikrofluidisierungsvorrichtungen und käufliche Mikrofluidisierungsvorrichtungen, die so modifiziert sind, dass sie Wärmetauscher und Temperaturüberwachungsvorrichtungen und Rohre und Ventile zum Leiten erwärmter Suspensionen oder Emulsionen umfassen. Die Mikrofluidisierungsvorrichtungen können z.B. unter Verwendung eines elektrischen Widerstands, eines Bads aus erhitzter Luft oder eines Bads eines erhitzten Fluids, wie z.B. eines Wasser- oder Silikonölbads, das auf den ersten Temperaturbereich erwärmt ist, der bei oder über dem Schmelzpunkt des Arzneistoffs liegt, auf den ersten Temperaturbereich erwärmt werden.

**[0148]** Die Homogenisierung der erwärmten Suspension, die den Arzneistoff enthält, wird bei einem ersten Druckbereich in der Homogenisierungskammer einer erwärmten Homogenisierungsvorrichtung durchgeführt, während der Arzneistoff in dessen geschmolzenem Zustand gehalten wird. Der erste Druckbereich kann von 2000 psi bis 30000 psi, vorzugsweise etwa 5000 psi bis 20000 psi und mehr bevorzugt von etwa 3000 psi bis etwa 10000 psi betragen.

**[0149]** Die erwärmte Suspension, die den Arzneistoff enthält, kann durch eine Schwerkraftbeschickung von einem erwärmten und gegebenenfalls gerührten Vorratsbehälter oder mit Hilfe einer Pumpe, z.B. einer peristaltischen Pumpe, von einem Vorratsbehälter, der auf den ersten Temperaturbereich erwärmt worden ist, durch die erwärmte Homogenisierungskammer der erwärmten Homogenisierungsvorrichtung in die Homogenisierungskammer der Homogenisierungsvorrichtung und somit in einen erwärmten Empfangsbehälter geleitet werden, der auf den ersten Temperaturbereich erwärmt ist, derart, dass sichergestellt wird, dass das gesamte Fluidvolumen der erwärmten Suspension einer diskreten Homogenisierung unterzogen wird, die zu einer homogenen Suspension erwärmter geschmolzener Teilchen im Submikrometer- oder Mikrometerbereich führt. In einem Aspekt dieser Erfindung wird die verarbeitete erwärmte Suspension zwischen jedem Homogenisierungsdurchgang chargenweise von dem erwärmten Empfangsbehälter in den erwärmten Vorratsbehälter wie z.B. mittels einer Pumpe oder durch Gießen zurückgeführt und der Schritt des Homogenisierens unter Erwärmung wird wiederholt. In einem anderen Aspekt wird die verarbeitete erwärmte Suspension in einem kontinuierlichen Verfahren direkt in den erwärmten Vorratsbehälter zurückgeführt. Wenn der wässrige Träger über 100°C erwärmt wird, liegt das System während des Einspeisens des Gemisches in die Homogenisierungsvorrichtung und während der Rückführung der homogenisierten oder partiell oder nicht vollständig homogenisierten erwärmten Suspension zu dem erwärmten Vorratsbehälter als ein geschlossenes System unter Druck vor. Wenn das Anfangsvolumen der erwärmten Suspension vor der Homogenisierung als ein Volumendurchgang definiert wird, dann kann die Anzahl der Volumendurchgänge, die durch die Homogenisierungsvorrichtung auf diese Weise stattfinden, im Bereich von 1 bis etwa 20, vorzugsweise von 1 bis 10, mehr bevorzugt von 2 bis 8 und insbesondere von 4 bis 7 liegen, um ein erwärmtes Homogenisat zu erzeugen, das zu Beginn bei dem ersten Temperaturbereich bei oder über dem Schmelzpunkt des Arzneistoffs liegt. Ein bevorzugter Arzneistoff in diesem Verfahren ist Fenofibrat, das einen bevorzugten ersten Temperaturbereich von 80°C bis etwa 100°C und mehr bevorzugt von 80°C bis etwa 90°C aufweist.

**[0150]** Während es nicht sicher bekannt ist, wird davon ausgegangen, dass das Drücken eines Arzneistoffs und einer oberflächenaktiven Substanz, wie z.B. eines Phospholipids, unter Bedingungen eines erhöhten

Drucks und einer erhöhten Temperatur durch eine Mikrofluidisierungskammer vorübergehende Gradienten der Temperatur verursachen kann, wobei der Mikrofluidisierungsvorgang exotherm ist und einen Anstieg der Temperatur der verarbeiteten Suspension von Teilchen oder Emulsionen während der Teilchengrößeverminde rung verursacht. Während der vorübergehende Anstieg der Temperatur üblicherweise durch eine Temperaturregelvorrichtung, wie z.B. einen Wärmetauscher, gesteuert wird, ist es möglich, dass sich vorübergehende Konzentrationsgradienten eines schlecht wasserlöslichen Arzneistoffs und eines Stabilisators in dem sich schnell bewegenden nicht-Gleichgewichtszustand der Mikrofluidisierungsvorrichtung bilden oder fortgesetzt vorliegen. Wasserunlösliche oder schlecht lösliche Komponenten der Formulierung (z.B. Fenofibrat und Phospholipid) können vorübergehend in die Lösung überführt werden, möglicherweise auf einem molekularen Niveau, wodurch eine übersättigte oder molekular gestörte Umgebung erzeugt wird, die, wenn sie ungestört belassen wird, anschließend erneut ein Gleichgewicht erreicht. Es wird davon ausgegangen, dass vorübergehende Konzentrationsgradienten in dem Mikrofluidisierungsverfahren erzeugt werden, bei dem Moleküle des Arzneistoffs und des Stabilisators in eine wässrige Umgebung überführt werden, so dass eine vorübergehend stabile, jedoch neue Zusammensetzung und ein nicht-Gleichgewichtszustand erhalten werden. Es wird erwartet, dass diese neue Zusammensetzung nicht erreicht wird, wenn die Mikrofluidisierung mit festem Fenofibrat bei einer niedrigeren Temperatur durchgeführt wird, und dass in diesem Fall eine andere Zusammensetzung erhalten wird.

**[0151]** Wir haben gefunden, dass dieses erwärmte Homogenisat zu einem vorübergehend stabilen oder metastabilen gekühlten Homogenisat gekühlt werden kann. Mit metastabil ist gemeint, dass sich beim Bewegen oder einem Stehenlassen für eine lange Zeit die vorübergehend stabilen Teilchen des gekühlten Homogenisats in größere Teilchen eines kristallisierten oder ausgefallenen Arzneistoffs umwandeln und eine Phasentrennung von Komponenten des Homogenisats von dem wässrigen Träger zeigen können. Beispielsweise bildet Fenofibrat unter diesen Bedingungen ein vorübergehend stabiles oder metastabiles gekühltes Homogenisat, das beim Stehen oder beim manuellen Bewegen, wie z.B. beim Schütteln oder Rühren, größere Kristalle erzeugt. Es wurde jedoch überraschenderweise gefunden, dass die Lebensdauer der vorübergehend stabilen Teilchen des gekühlten Homogenisats durch Steuern der Kühlbedingungen mäßig verlängert werden kann. Eine zusätzlich verlängerte Stabilität der kleinen Teilchen kann durch eine anschließende Homogenisierung in einem zweiten Temperaturbereich erhalten werden, der unter dem Schmelzpunkt des Arzneistoffs liegt. Es wurde auch gefunden, dass die Gesamtzahl der Homogenisierungsvolumendurchgänge, die in den Homogenisierungsverfahren unter Erwärmung und Kühlen dieser Erfindung eingesetzt wird, wesentlich geringer ist als die Anzahl von Volumendurchgängen, die zur Erzeugung einer etwa vergleichbaren Arzneistoffsuspension ausgehend von dem gepulverten oder mikronisierten Arzneistoff erforderlich ist, der zur Herstellung des Gemischs in dieser Erfindung verwendet wird, jedoch homogenisiert worden ist, während der Arzneistoff gemäß den Verfahren des Standes der Technik vollständig im festen Zustand gehalten wurde.

**[0152]** In einem Aspekt kann die durchschnittliche Teilchengröße des erwärmten Homogenisats unter Verwendung eines Geräts auf der Basis einer Laserlichtbeugung gemessen werden, wie z.B. eines Malvern Mastersizer Microplus, und es wurde gezeigt, dass sie weniger als 1 µm beträgt. Wenn jedoch ein Versuch gemacht wird, das erwärmte Homogenisat in einem Empfangsbehälter zu sammeln und zu halten, der nicht auf die erste Temperatur vorgewärmt ist, fällt ein schlecht wasserlöslicher Arzneistoff, wie z.B. Fenofibrat, aus dem erwärmten Homogenisat sofort als Feststoff aus, und in dem Fall von Fenofibrat in Form von Kristallen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass dies auf das Bewegen der vorübergehend stabilen Dispersion zurückzuführen ist.

**[0153]** In dem Fall von Fenofibrat zeigt eine mikroskopische Untersuchung eines erwärmten Homogenisats, dass es kleine und nicht-kristalline Teilchen in einer Suspension umfasst, jedoch besteht eine Tendenz dahingehend, dass Fenofibrat auf dem Mikroskopobjektträger auskristallisiert. Diese schnelle Kristallisation tritt auch auf, wenn das erwärmte Homogenisat bei Umgebungstemperatur in einem Empfangsbehälter gesammelt wird.

**[0154]** Ein vorübergehend stabiles oder metastabiles gekühltes Homogenisat kann aus einem erwärmten Homogenisat, das von einem Gemisch eines Arzneistoffs und einer oberflächenaktiven Substanz, wie z.B. einer Phospholipidsubstanz, abgeleitet ist, in einem wässrigen Träger durch schnelles Abkühlen des erwärmten Homogenisats unter Bedingungen einer fehlenden Bewegung von einem ersten Temperaturbereich bei oder über der Schmelztemperatur des Arzneistoffs auf einen zweiten Temperaturbereich unterhalb des Schmelzpunkts des Arzneistoffs, vorzugsweise auf einen Bereich von 1°C bis etwa 20°C, erhalten werden. In einigen Fällen kann abhängig davon, wie leicht der Arzneistoff kristallisiert, das gekühlte Homogenisat unter nicht-geührten Bedingungen kleine nicht-kristalline Teilchen beibehalten, die denjenigen sehr ähnlich sind, die anfänglich in dem erwärmten Homogenisat festgestellt werden. Gegebenenfalls kann das erwärmte Homogenisat bei dem ersten Temperaturbereich gehalten werden, der über dem Schmelzpunkt des Arzneistoffs liegt, und zwar für eine Haltezeit vor dem Einsetzen des Kühlens auf den zweiten Temperaturbereich. Ein Bewegen während des

Haltezeitraums über dem Schmelzpunkt des Arzneistoffs bewirkt keine Kristallisation des Arzneistoffs. Ein Bewegen, wie z.B. durch Rühren des gekühlten Homogenisats, kann jedoch ein Wachstum der Teilchengröße und eine Kristallisation und ein Ausfallen des Arzneistoffs induzieren.

**[0155]** Insbesondere wurde im Fall von Fenofibrat gefunden, dass ein vorübergehend stabiles oder metastabiles gekühltes Homogenisat aus einem erwärmten Homogenisat erhalten werden kann, das von einem Gemisch von Fenofibrat und einer Phospholipidsubstanz in einem wässrigen Träger durch schnelles Abkühlen des erwärmten Homogenisats unter Bedingungen einer fehlenden Bewegung von einem ersten Temperaturbereich bei oder über der Schmelztemperatur von Fenofibrat auf einen zweiten Temperaturbereich unter dem Schmelzpunkt von Fenofibrat, vorzugsweise auf den Bereich von 1°C bis etwa 40°C, mehr bevorzugt von etwa 4°C bis etwa 40°C, und das Fenofibrat nicht geschmolzen wird, abgeleitet ist. Unter den Bedingungen eines fehlenden Rührens behält das gekühlte Homogenisat kleine, nicht-kristalline Teilchen bei, die denjenigen sehr ähnlich sind, die anfänglich in dem erwärmten Homogenisat festgestellt werden. Gegebenenfalls kann das erwärmte Homogenisat bei dem ersten Temperaturbereich, z.B. bei 80°C bis 90°C, für eine Haltezeit vor dem Einsetzen des Abkühlens auf den zweiten Temperaturbereich gehalten werden. Ein Bewegen während des Haltezeitraums bewirkt keine Kristallisation des Fenofibrats.

**[0156]** Zur Bestimmung einer minimalen Haltezeit bei 80 bis 90°C vor dem Induzieren der Kühlung für ein Fenofibrat-enthaltendes erwärmtes Homogenisat wurde die Haltezeit in 15 min-Intervallen von 0 bis 60 min variiert und ein Kühlzeitraum in einem bei 5°C gehaltenen Bad wurde nach dem Einsetzen des Kühlens konstant bei 30 min gehalten. In diesen Experimenten wurde gefunden, dass die mittleren Teilchendurchmesser des gekühlten Homogenisats bei allen untersuchten Bedingungen ähnlich sind. Folglich können Proben eines frisch hergestellten, erwärmten Homogenisats bei einem ersten Temperaturbereich für einen Haltezeitraum gehalten werden, oder sofort nach dem Ende des ersten Homogenisierungsschritts auf einen zweiten Temperaturbereich gekühlt werden.

**[0157]** Auf das erwärmte Homogenisat, das einen schlecht wasserlöslichen Arzneistoff enthält, kann eine Anzahl von Kühlverfahren angewandt werden, um es von dem ersten Temperaturbereich bei oder über dem Schmelzpunkt des Arzneistoffs auf eine Temperatur unterhalb des Schmelzpunkts des Arzneistoffs zur Bildung eines gekühlten Homogenisats zu kühlen. Beispiele für verschiedene Verfahren sind nachstehend angegeben und bezüglich Fenofibrat veranschaulicht.

Verfahren 1: Langsames Abkühlen in Umgebungsluft, gegebenenfalls in einem geschlossenen Behälter, der Sauerstoff und Luft ausschließt, und zwar durch Stehenlassen des erwärmten Homogenisats im unbewegten Zustand und Abkühlen von über dem Schmelzpunkt des Arzneistoffs auf Raumtemperatur;

Verfahren 2: Langsames Abkühlen im unbewegten Zustand von über dem Schmelzpunkt des Arzneistoffs, der für Fenofibrat etwa 85°C beträgt, in einem Wasserbad bei Umgebungstemperatur, die etwa 15°C bis 20°C beträgt;

Verfahren 3: Langsames schrittweises Abkühlen mit 1°C pro Minute in einem gerührten Ölbad von über dem Schmelzpunkt des Arzneistoffs auf Umgebungstemperatur;

Verfahren 4: Langsames schrittweises Abkühlen von über dem Schmelzpunkt des Arzneistoffs auf etwa 20°C unter den Schmelzpunkt des Arzneistoffs, was für Fenofibrat von etwa 85°C auf 65°C beträgt, worauf in einem isotherm gekühlten 4°C-Wasserbad auf 4°C gekühlt wird;

Verfahren 5: Schnelles Abkühlen in einem isotherm gekühlten 4°C-Wasserbad;

Verfahren 6: Langsames schrittweises Abkühlen von über dem Schmelzpunkt des Arzneistoffs auf etwa 40°C unter den Schmelzpunkt des Arzneistoffs, was für Fenofibrat von etwa 85°C auf etwa 40°C beträgt, mit einer Geschwindigkeit von 1°C pro Minute.

**[0158]** Zum Abkühlen von anfänglichen Temperaturen über 100°C wird das erwärmte Homogenisat in einem mit Druck beaufschlagten Behälter gehalten. Nach dem Abkühlen kann der Druck dann gegebenenfalls auf Umgebungsdruck eingestellt werden, ohne den Inhalt des Behälters zu bewegen, und zwar typischerweise mittels eines Ventils, das einen Druckausgleich auf Umgebungsdruckbedingungen ermöglicht. Vorzugsweise wird eine inerte Atmosphäre, wie z.B. eine Stickstoff- oder Argonatmosphäre, mit den Formulierungen dieser Erfindung in Kontakt gehalten.

**[0159]** Der Effekt des Rührens während der Abkühlungsphase wurde für Fenofibrat als ein Beispiel untersucht. In einigen Untersuchungen wurden Proben ohne Bewegung belassen, während andere Proben unter Verwendung teflonbeschichteter Magnetrührstäbe während der Abkühlungsverfahren bei 250 U/min magnetisch gerührt wurden. Zusätzlich wurde in einigen Experimenten das erwärmte Homogenisat mit zusätzlichem wässrigen Träger, der auf die erste Temperatur erwärmt worden ist, zehnfach verdünnt, das verdünnte erwärmte Homogenisat wurde dann verwirbelt, um den zugesetzten wässrigen Träger gleichmäßig zu verteilen, und

dann wurde das verdünnte erwärmte Homogenisat abgekühlt.

**[0160]** Die Teilchengrößenbestimmungen wurden unter Verwendung eines Malvern Microplus Mastersizer durchgeführt. Proben wurden zwei bis drei Stunden nach der Initiierung des Abkühlens untersucht. Die Ergebnisse sind als volumengemittelte Durchschnitte oder D(4,3) angegeben. Proben wurden auch mikroskopisch unter hellem polarisierten Licht unter Verwendung sowohl eines Phasenmodus als auch eines Außerphasenmodus untersucht. Das Phasenlicht ermöglicht die Bestimmung der Primärteilchengröße und den Nachweis von Aggregaten. Die Außerphasenuntersuchung ergab einen Hinweis bezüglich der Menge von Kristallen, die in der Zusammensetzung gebildet worden sind. Morphologisch kleine kristalline Teilchen von Fenofibrat wurden einfach von großen Fenofibratkristallen unterschieden.

**[0161]** Wenn 3 % Lipoid E80 (nachstehend manchmal auch als E80 bezeichnet) als Phospholipidsubstanz bei einer Einfachdurchgangs-Homogenisierungsherstellung eines erwärmten Homogenisats, das 1 % Fenofibrat enthielt, eingesetzt wurden, wurde nur ein geringer Unterschied bei den Teilcheneigenschaften festgestellt, wenn entweder mit dem Verfahren 1 oder 2 abgekühlt wurde (die durchschnittliche Teilchengröße bei 3 Stunden betrug 2,42 bzw. 2,96 Mikrometer). Die Teilchen waren anfänglich nicht-kristallin, kugelförmig und wiesen eine Submikrometergröße auf, jedoch traten innerhalb von 3 Stunden Kristalle auf. Im Gegensatz dazu wurde dann, wenn 3 % Lipoid E80 als Phospholipidsubstanz bei einer Zweifachdurchgangs-Homogenisierungsherstellung eines erwärmten Homogenisats, das 10 % Fenofibrat enthielt, eingesetzt wurden, in unerwarteter Weise eine kleinere Teilchengröße festgestellt, wenn eine Probe mit dem Verfahren 1 gekühlt wurde, und zwar im Vergleich zu einem Abkühlen der Probe mit dem Verfahren 2 (0,56 bzw. 1,64 Mikrometer nach 3 Stunden abkühlen). Diese Differenz unterschied sich von derjenigen, die bei erwärmten Homogenisaten vorliegt, die mit gesättigten Lipiden, wie z.B. Phospholipon 100H (nachstehend manchmal auch als 100H bezeichnet) und Phospholipon 90H (nachstehend manchmal auch als 90H bezeichnet) hergestellt worden sind, wenn sie mit zwei Durchgängen verarbeitet worden sind. Bei diesen Formulierungen war die Teilchengröße 2 bis 3 Stunden nach der Initiierung der Kühlung signifikant höher als diejenige, die unter Verwendung von Lipoid E80 vorliegt. Bei erwärmten Homogenisaten, die unter Verwendung von 3 % Phospholipon 100H in zwei Durchgängen hergestellt und 3 Stunden gemäß den Verfahren 1 und 2 gekühlt worden sind, betrugen die durchschnittlichen Teilchengrößen 14,72 bzw. 10,31 Mikrometer. Für erwärmte Homogenisate, die unter Verwendung von 3 % Phospholipon 90H in zwei Durchgängen hergestellt und 2 Stunden gemäß den Verfahren 1 und 2 gekühlt worden sind, betrugen die durchschnittlichen Teilchengrößen 6,07 bzw. 5,23 Mikrometer. Mikroskopisch bestanden die gekühlten Homogenisate, die Phospholipon 100H und Phospholipon 90H enthielten, aus Teilchenaggregaten, wobei im Zeitverlauf Kristalle erschienen. Aggregate wurden in Lipoid E80-Formulierungen typischerweise nicht festgestellt, jedoch fand im Zeitverlauf ein Kristallwachstum statt.

**[0162]** Es wurde in unerwarteter Weise gefunden, dass eine Erhöhung der Abkühlungsgeschwindigkeit bei fehlender Bewegung gekühlte Homogenisate erzeugte, die kleine Teilchen, die den schlecht wasserlöslichen Arzneistoff Fenofibrat enthielten, in einem größeren Ausmaß enthielten als diejenigen, die mit Verfahren des langsamen Abkühlens erzeugt worden sind. Dies galt insbesondere dann, wenn Lipoid E80 als Phospholipidsubstanz verwendet wurde. Wenn beispielsweise eine Probe eines erwärmten Homogenisats, das aus 3 % Lipoid E80 als oberflächenaktive Substanz und 10 % Fenofibrat in zwei Homogenisierungsdurchgängen hergestellt worden ist, mit dem Verfahren 5 (schnelles Abkühlen) abgekühlt worden ist, mit einer gekühlten Probe eines erwärmten Homogenisats mit der gleichen Zusammensetzung verglichen wurde, die gemäß den Verfahren 1 und 2 abgekühlt worden ist (langsam Abkühlen), betrug die Teilchengröße bei einem schnellen Abkühlen bei 3 Stunden 0,63 Mikrometer gegen 0,76 Mikrometer bei einem langsamen Abkühlen.

**[0163]** Bei nicht-gerührten Proben kann eine minimale Teilchengrößenzunahme bei allen Abkühlungsverfahren festgestellt werden, während unter Rührbedingungen im Wesentlichen eine Kristallisation oder Ausfällung oder Agglomeration eines schlecht wasserlöslichen Arzneistoffs festgestellt werden kann. Beispielsweise wurde bei nicht-gerührten Proben, die Fenofibrat enthielten, eine minimale Teilchengrößenzunahme bei allen Abkühlungsverfahren festgestellt. Im Gegensatz dazu wurde unter Rührbedingungen eine wesentliche Kristallisation von Fenofibrat bei allen Abkühlungsverfahren festgestellt. Bei Proben, die in einem Verfahren mit einer langsamen Stufe abgekühlt worden sind, fand ein Kristallwachstum bei Temperaturen unter etwa 20°C unterhalb des Schmelzpunkts des Arzneistoffs statt, d.h. bei Fenofibrat unterhalb etwa 60°C.

**[0164]** Es ist ersichtlich, dass die Energie, die durch mechanisches Röhren, z.B. unter Verwendung eines Rührstabs oder eines Spatels, in das gekühlte Homogenisat eingebracht wird, nicht ausreichend ist, um den Teilchen des gekühlten Homogenisats eine Stabilität zu verleihen. Um effektiv zu sein, muss ein teilchenstabilisierender energetischer Prozess ausreichend Energie für die Teilchen des gekühlten Homogenisats bereitstellen, um diese von einem vorübergehend stabilen Homogenisat in eine längerlebige Dispersion von Teilchen

umzuwandeln. Ansonsten werden aus dem vorübergehend stabilen gekühlten Homogenisat unerwünscht große Teilchen erzeugt. Bevorzugte teilchenstabilisierende energetische Prozesse umfassen eine Sonifizierung, eine Homogenisierung und eine Mikrofluidisierung. Der am meisten bevorzugte teilchenstabilisierende energetische Prozess ist eine Homogenisierung. Es wird angenommen, dass ausreichend Energie auf die Teilchen angewandt werden muss, um einen gewissen Aspekt der Teilchenzusammensetzung zu modifizieren, der, während er gegenwärtig unbekannt ist, mit einer weiteren Verminderung der Teilchengröße in der Gegenwart einer oberflächenaktiven Substanz oder einer Umorganisation von Molekülen des Arzneistoffs und/oder der oberflächenaktiven Substanz an oder auf der Oberfläche des Teilchens oder mit anderen Phänomenen zusammenhängen kann.

**[0165]** Orale Formulierungen von Fenofibrat-Mikroteilchen, die durch eine oberflächenaktive Phospholipid-substanz stabilisiert sind und durch eine Homogenisierung oder Mikrofluidisierung oder Heißschmelz-Homogenisierung oder Sonifizierung hergestellt worden sind, stellen eine unerwartete Verminderung des Nahrungs-effekts bei der Aufnahme von Fenofibrat zwischen einem nüchternen Zustand und einem Zustand nach einer Nahrungsaufnahme bereit.

**[0166]** Es wurde gefunden, dass das zehnfache Verdünnen des erwärmten Homogenisats mit zusätzlichem erwärmten wässrigen Träger in unerwarteter Weise einen vorteilhaften Effekt auf die Größe von Teilchen aufweist, wenn es abgekühlt wird. Die Ergebnisse für Fenofibrat als ein Beispiel sind in der Tabelle 1 gezeigt. Es wird auf die unteren zwei Zeilen der Tabelle 1 hingewiesen, die zeigen, dass die Teilchengröße einer verdünnten Suspension von Fenofibrat kleiner ist als diejenige einer unverdünnten Suspension.

Tabelle 1. Effekt der Verdünnung mit wässrigem Träger auf die Größen gekühlter Teilchen in Mikrometer eines erwärmten Homogenisats, das 10 % Fenofibrat und 3 % Phospholipid enthält						
Phospholipid (ein Durchgang)	E80	E80	100H	100H	90H	90H
Kühlverfahren (Kühlzeit)	1 (3 Stun- den)	2 (3 Stun- den)	1 (3 Stun- den)	2 (3 Stun- den)	1 (2 Stun- den)	2 (2 Stun- den)
Durchschnittliche Teil- chengröße, unverdünnt	2,42	2,96	11,46	9,71	4,83	4,12
Durchschnittliche Teil- chengröße, verdünnt	1,84	1,69	3,29	3,77	2,17	2,73

**[0167]** Ein gekühltes Homogenisat mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 1 Mikrometer kann üblicherweise durch Unterziehen des erwärmten Homogenisats, das geschmolzenen Arzneistoff enthält, mehreren Homogenisierungsdurchgängen vor dem schnellen Abkühlen erreicht werden. Der Effekt einer mehrfachen Homogenisierung besteht darin, kleinere Teilchen zu erzeugen, jedoch ist der Größenverminde-  
rungseffekt nicht-linear und zeigt abnehmende Rückkehrraten, d.h. die durchschnittliche Teilchengröße nimmt mit einer zunehmenden Anzahl von Durchgängen nicht-linear ab.

**[0168]** Im Fall von Fenofibrat wurde auch gefunden, dass eine Erhöhung der Anzahl von Homogenisierungs-durchgängen unter Erwärmung von 1 auf 2, gefolgt von einem Abkühlen ein gekühltes Homogenisat mit einer geringeren Teilchengröße mit Lipoid E80, jedoch nicht mit Phospholipon 100H oder Phospholipon 90H erzeugte. Beispielsweise wies 3 Stunden nach dem Abkühlen eine Probe eines gekühlten Homogenisats, das Fenofibrat enthielt und gemäß dem Verfahren 1 hergestellt worden ist, eine Teilchengröße von 0,56 Mikrometer auf, wenn das vorhergehende erwärmte Homogenisat zwei Durchgänge einer Homogenisierung unterzogen worden ist, verglichen mit einer Teilchengröße von 2,42 Mikrometern, wenn das vorhergehend erwärmte Homogenisat einem Durchgang einer Homogenisierung unterzogen worden ist. Wenn ein erwärmtes Homogenisat 10 Homogenisierungsdurchgängen unterzogen worden ist, wies das gekühlte Homogenisat eine Teilchengröße von 0,29 Mikrometer auf. Es wurde allgemein gefunden, dass ein gekühltes Homogenisat mit einer Teilchengröße von etwa 0,3 Mikrometer aus einem erwärmten Homogenisat erhalten werden konnte, das mindestens 5 Homogenisierungsdurchgängen unterzogen worden ist. Eine zusätzliche Homogenisierung erzeugte kleinere Teilchen, jedoch mit abnehmenden Geschwindigkeiten pro Volumendurchgang. Beispielsweise könnten kleine Teilchen von 0,1 Mikrometer unter Homogenisierungsbedingungen erhalten werden. Die Ergebnisse für einen und für zwei Homogenisierungsvolumendurchgang bzw. -durchgänge als Funktion des Phospholipids sind in der Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2. Differenz zwischen einem Durchgang und zwei Durchgängen der Homogenisierung unter Erwärmung bezüglich der Größen gekühlter Teilchen in Mikrometer erwärmer Homogenisate, die 10 % Fenofibrat und 3 % Phospholipid enthalten						
Phospholipid	E80	E80	100H	100H	90H	90H
Kühlverfahren (Kühlzeit)	1 (3 Stunden)	2 (3 Stunden)	1 (3 Stunden)	2 (3 Stunden)	1 (2 Stunden)	2 (2 Stunden)
Durchschnittliche Teilchengröße, ein Durchgang	2,42	2,96	11,46	9,71	4,83	4,12
Durchschnittliche Teilchengröße, zwei Durchgänge	0,56	1,64	14,72	10,31	6,07	5,23

**[0169]** Es wurde auch gefunden, dass die durchgangsabhängige Teilchengröße des gekühlten Homogenisats eine Funktion des Verhältnisses der Konzentration an oberflächenaktiver Substanz zu denjenigen des Arzneistoffs sein kann. Beispielsweise erzeugte ein erwärmtes Homogenisat, das unter Verwendung von 3 % Lipoid E80 als oberflächenaktive Substanz und 10 % Fenofibrat als Arzneistoff hergestellt worden ist und 10 Homogenisierungsdurchgängen unterzogen worden ist, mit dem Verfahren 6 ein gekühltes Homogenisat, das eine Teilchengröße von 0,35 Mikrometer aufwies, während ein erwärmtes Homogenisat, das unter Verwendung von 10 % Lipoid E80 als oberflächenaktive Substanz und 10 % Fenofibrat als Arzneistoff hergestellt worden ist und 10 Homogenisierungsdurchgängen unterzogen worden ist, mit dem Verfahren 6 ein gekühltes Homogenisat erzeugte, das eine Teilchengröße von 1,3 Mikrometer aufwies.

**[0170]** Ferner wurde dann, wenn ein erwärmtes Homogenisat, das unter Verwendung von 3 % Phospholipon 100H als oberflächenaktive Substanz und 10 % Fenofibrat als Arzneistoff hergestellt worden ist, 10 Homogenisierungsdurchgängen unterzogen und gekühlt worden ist, mit dem Verfahren 5 ein gekühltes Homogenisat erzeugt, das eine Teilchengröße von 1,45 Mikrometer aufwies. Im Vergleich dazu wurde dann, wenn ein erwärmtes Homogenisat, das unter Verwendung von 3 % Lipoid E80 als oberflächenaktive Substanz und 10 % Fenofibrat als Arzneistoff hergestellt worden ist, 10 Homogenisierungsdurchgängen unterzogen und gekühlt worden ist, ein gekühltes Homogenisat erzeugt, das eine Teilchengröße von 1,3 Mikrometer aufwies.

**[0171]** Ein schnelles Abkühlen erwärmter Homogenisate in einem 4°C-Bad unter Bedingungen eines fehlenden Rührrens erzeugt gekühlte Homogenisate mit einer minimalen Änderung der Morphologie und Teilchengröße bezogen auf diejenigen, die in den erwärmten Homogenisaten vor dem Abkühlen festgestellt werden. Beispielsweise wurde gefunden, dass das schnelle Abkühlen erwärmter Homogenisate, die ein Phospholipid als oberflächenaktive Substanz und Fenofibrat als Arzneistoff enthielten, in einem 4°C-Bad unter Bedingungen eines fehlenden Rührrens nicht-kristalline gekühlte Homogenisate mit einer minimalen Änderung der Morphologie und Teilchengröße bezogen auf diejenigen erzeugte, die in den erwärmten Homogenisaten vor dem Abkühlen festgestellt werden. Wenn Proben erwärmter Homogenisate bis zu 1 Stunde bei 80°C gehalten und dann zur Bildung von gekühlten Homogenisaten abgekühlt wurden, die 30 min bei 5°C gehalten wurden, konnte keine Differenz bezüglich der Teilchengröße als Funktion der Zeit festgestellt werden, für die das erwärmte Homogenisat vor dem Abkühlen bei 80°C gehalten worden ist. Für eine optimale Verarbeitungsgeschwindigkeit können frisch hergestellte Proben eines erwärmten Homogenisats von dem ersten Temperaturbereich auf den zweiten Temperaturbereich sofort nach einer angemessenen Anzahl von Homogenisierungsdurchgängen, wie z.B. fünf Durchgängen, einer Homogenisierung unter Erwärmung abgekühlt werden, um gekühlte Homogenisate bereitzustellen. So hergestellte gekühlte Homogenisate scheinen jedoch bezüglich der Bildung von Kristallen des Arzneistoffs, die größer wachsen und aus der Suspension des gekühlten Homogenisats ausfallen können, wenn es stehengelassen wird, vorübergehend stabil oder metastabil zu sein. Die Bildung größerer Teilchen und Kristalle wird verstärkt, wenn das gekühlte Homogenisat z.B. durch Röhren oder Schütteln gestört wird.

**[0172]** Vorzugsweise beträgt die durchschnittliche Teilchengröße der Mikroteilchen von Fenofibrat, die mit Phospholipid stabilisiert sind, weniger als 10 Mikrometer, mehr bevorzugt weniger als 5 Mikrometer, noch mehr bevorzugt weniger als 4 Mikrometer, noch mehr bevorzugt weniger als 3 Mikrometer, noch mehr bevorzugt weniger als 2 Mikrometer und insbesondere weniger als 1 Mikrometer. Mikroteilchen mit weniger als 0,5 Mikrometer sind besonders bevorzugt.

**[0173]** In einem anderen Aspekt dieser Erfindung können Füllstoffe oder Füllstoffträger (d.h. pharmazeutisch verträgliche Träger, einschließlich diejenigen, die in gegenwärtig erhältlichen Formulierungen von Fibraten allein und von Statinen allein verwendet werden) als Feststoffe oder in Lösungen eines wässrigen Trägers in

Schritten des vorliegenden Verfahrens zugesetzt werden. Bevorzugte lösliche Zucker können dem Gemisch aus Arzneistoff und einer oberflächenaktiven Substanz in einem wässrigen Träger in dem Verfahren dieser Erfindung zugesetzt werden.

**[0174]** Ein Füllstoff ist hier als eine Verbindung, üblicherweise ein pharmazeutisch verträglicher Träger, definiert, die bei der Redispersion getrockneter kleiner Teilchen in eine Suspension, wie z.B. eine wässrige Suspension, geeignet ist. Geeignete Füllstoffe umfassen Hydroxyl-enthaltende, hydrophile Verbindungen mit einem relativ niedrigen Molekulargewicht (weniger als 50000), wie z.B. Zucker, einschließlich Monosaccharide, Disaccharide, Trisaccharide, Saccharose, Raffinose, Lactose, Mannit, Sorbit, Trehalose, Glycerin, Dextrose, Fructose, Pentosen, Hexosen, Xylit und Gemische davon. Füllstoffe sind als Schutzmittel in einem Trocknungsverfahren geeignet, wie z.B. als Kryoschutzmittel in einem Lyophilisierungsverfahren oder als Additive in einem Sprühtrocknungsverfahren oder einem Verdampfungsverfahren, und verhindern eine Teilchenverschmelzung, eine Teilchenkombination, einen Suspensionsabbau und eine Agglomeration während des Trocknens oder vermindern diese wesentlich, und unterstützen bei der Resuspension von Teilchen von einem getrockneten Zustand zur Bildung einer Suspension der Teilchen. Trockene kleine Teilchen, die einen schlecht wasserlöslichen Arzneistoff enthalten, können z.B. als Lyophilisat erzeugt werden, bei dem es sich um einen Feststoff handelt, der aus einer gekühlten Dispersion von Teilchen durch das Verfahren des Gefrierens des wässrigen Trägers zu einem Feststoff, der eine Dispersion in Eis umfasst, und dann des Entfernens des Wassers durch Sublimieren des Eises unter verminderter Druck erzeugt wird. Füllstoffe können auch den Gefrierpunkt wässriger Zusammensetzungen, in denen sie gelöst oder partiell gelöst sind, vermindern oder senken.

**[0175]** Füllstoffe können abhängig von der vorgesehenen Anwendung in Mengen von 0,1 % bis etwa 60 % w/w oder mehr zugesetzt werden. Zusätzliche Mengen von Füllstoffen können den Phospholipid-stabilisierten Mikroteilchen zugesetzt werden, nachdem sie als Suspension hergestellt worden sind, z.B. vor einem Trocknungsschritt, wie z.B. einem Sprühtrocknungsschritt oder einem Lyophilisierungsschritt, oder nachdem sie getrocknet oder im Wesentlichen getrocknet worden sind. Das Mischen von Füllstoffen mit getrockneten oder im Wesentlichen getrockneten Mikroteilchen kann durch Mischen der Bestandteile oder durch Zugeben von einem oder mehreren Füllstoff(en) zu den Mikroteilchen oder umgekehrt und anschließend Mischen der Bestandteile durchgeführt werden. Alternativ können die Mikroteilchen in einer Flüssigkeit oder einem Fluid, wie z.B. einem wässrigen Fluid, resuspendiert und mit Füllstoffen als Lösungen, Suspensionen oder als getrocknete Substanzen gemischt werden und die Flüssigkeit oder das Fluid kann anschließend entfernt werden. Abhängig von der vorgesehenen Verwendung und der schließlich eingesetzten Formulierung und Dosierungsform können Füllstoffe, wie z.B. Monosaccharide, Disaccharide, Trisaccharide, Saccharose, Raffinose, Lactose, Mannit, Sorbit, Trehalose, Glycerin, Dextrose, Fructose, Pentosen, Hexosen, Xylit und Gemische davon, in Mengen zugesetzt werden, die von etwa 0,1 % bis zu deren Löslichkeitsgrenzen in Lösung variieren. Zusätzliche Mengen können durch Mischen von getrockneten Mikroteilchen plus Füllstoffe mit zusätzlichen Füllstoffen zugesetzt werden. Ein bevorzugter Bereich dieser Bestandteile ist derart, dass etwa 1 % bis etwa 90 % einer Tabletten- oder Kapseldosierungsform bereitgestellt werden.

**[0176]** In einem anderen Aspekt dieser Erfindung können die Phospholipid-stabilisierten Mikroteilchen auf die Oberfläche eines Füllstoffs gesprührt werden. Wenn beispielsweise der Füllstoff in der Form eines Teilchens oder eines Kügelchens vorliegt, können vorzugsweise im Bereich von etwa 5 Mikrometer bis etwa 0,5 mm oder in manchen Fällen eines pharmazeutisch verträglichen Materials oder Trägers sogar bis zu etwa 2 mm, einer Suspension Phospholipid-stabilisierter Mikroteilchen, die gegebenenfalls zusätzlich einen gelösten oder suspendierten Füllstoff enthält (bei dem es sich um die gleiche Zusammensetzung wie das Teilchen oder Kügelchen oder um eine Zusammensetzung handeln kann, die von dem Material in dem Teilchen oder dem Kügelchen verschieden ist), auf die Oberfläche des Füllstoffteilchens oder -kügelchens durch Sprühen aufgebracht werden, um eine Schicht und gegebenenfalls eine Mehrfachschicht, die durch ein wiederholtes Aufbringen durch Sprühen gebildet wird, zu erzeugen. Beispielsweise kann eine Kombination eines Statins und von Fenofibrat-Mikroteilchen, die durch ein Phospholipid stabilisiert sind, in einer wässrigen Suspension eines Zuckers, wie z.B. Saccharose, auf die Oberfläche eines Zuckerkügelchens oder -teilchens, wie z.B. eines Saccharosekügelchens oder eines Lactosekügelchens, oder eines Stärkekügelchens oder eines Polyvinylpyrrolidon- oder PVP-Kügelchens in einer einzelnen Schicht oder in mehreren Schichten gesprührt werden, und die so erzeugten beschichteten Kügelchen können gegebenenfalls mit pharmazeutisch verträglichen Trägern gemischt und in Kapseln eingebbracht oder zu Tabletten gepresst oder als Pulver beibehalten werden, um Dosierungsformen dieser Erfindung bereitzustellen.

**[0177]** Gegenwärtig bevorzugte Füllstoffe umfassen Trehalose, Saccharose, Raffinose, Sorbit und Gemische davon. Bevorzugte Mengen dieser Füllstoffe in dem Gemisch liegen im Bereich von etwa 1 % bis etwa 40 % w/w und mehr bevorzugt von etwa 2 % bis etwa 30 % w/w.

**[0178]** Die Kombination eines Statins und Phospholipid-stabilisierter Mikroteilchen, die eine wesentliche Verminderung des Nahrungseffekts zeigt, wie es in dieser Erfindung beschrieben worden ist, kann in einer Anzahl von Dosierungsformen eingesetzt werden, einschließlich Tabletten, Kapseln und Pulvern, wobei die Pulver in einem Getränk wie z.B. einem Citrusgetränk (z.B. Orangensaft und dergleichen) oder einem Nahrungsgetränk, wie z.B. einem Gemüsesaft, oder einem mit Geschmacksstoffen versetzten Getränk, das manchmal von Patienten mit einer Diät mit beschränkten Kalorien oder einer Diät mit beschränktem Fett eingesetzt wird, wie z.B. Slim-Fast™ und ähnlichen Getränken, dispergiert werden können. Besonders geeignet sind auch die Dosierungsformen, die in WO 00/30616 beschrieben sind, deren Inhalt unter Bezugnahme einbezogen wird.

**[0179]** Füllstoffe können dem Gemisch, der erwärmten Suspension, dem erwärmten Homogenisat, dem gekühlten Homogenisat, der gekühlten Dispersion und den getrockneten Teilchen zugesetzt werden. Sie können als Feststoffe, als Flüssigkeiten, als Lösungen in einem wässrigen Träger, wenn sie darin löslich sind, oder in Kombinationen davon zugesetzt werden. In einer Ausführungsform sind Füllstoffe, die einer Zusammensetzung wie z.B. einem gekühlten Homogenisat und dergleichen als Teil dieser Erfindung zugesetzt werden, vorzugsweise vielmehr in der wässrigen Suspension löslich, als lediglich darin quellbar, wenn die Zusammensetzung plus Füllstoff einem zusätzlichen Homogenisierungsschritt mit einer Mikrofluidisierungsvorrichtung unterzogen werden soll.

**[0180]** Die Stabilität der gekühlten Homogenisatformulierungen bezüglich des Effekts der Zugabe eines Füllstoffs (oder eines pharmazeutisch verträglichen Trägers) oder einer Kombination von Trägern wurde untersucht. Wenn Füllstoffe als Feststoffe oder Flüssigkeiten erwärmten Gemischen von Fenofibrat und einer Phospholipidsubstanz als eine oberflächenaktive Substanz in einem wässrigen Träger zugesetzt wurden, dann z.B. unter Verwendung von 10 Homogenisierungsdurchgängen unter Erwärmung bei 80°C verarbeitet wurden und anschließend in einem 4°C-Wasserbad gekühlt wurden, legten Teilchengrößenabschätzungen nahe, dass mit Ausnahme des Füllstoffs Saccharose (10 %) während eines Zeitraums von 2 Stunden nur eine geringe Zunahme der Messwerte des mittleren Teilchendurchmessers vorlag. Mikroskopische Untersuchungen zeigten jedoch die Gegenwart einer signifikanten Anzahl großer Kristalle nach dem Abkühlungsschritt. Die Zugabe einer zweifachen Menge einer heißen Pufferlösung, die entweder nichts oder Füllstoffe enthält, zu den verarbeiteten Formulierungen verursachte eine starke Zunahme des mittleren Teilchendurchmessers. Dies wurde aufgrund einer mikroskopischen Untersuchung auf eine Teilchenaggregation zurückgeführt, wobei auch große Kristalle vorliegen.

**[0181]** Wenn Trehalose einem Gemisch aus Fenofibrat und einer Phospholipidsubstanz in einem wässrigen Träger zugesetzt wurde, wurden beim Rühren Kristalle festgestellt, was zeigt, dass Trehalose diese metastabilen Formulierungen bezüglich einer Kristallbildung und -ausfällung nicht stabilisierte. PVP 17 und Glycerin wurden erwärmten Homogenisaten zugesetzt und in beiden Fällen wurde ein Kristallwachstum mikroskopisch unter Bedingungen eines Rührens festgestellt. Wenn Glycerin allein oder Glycerin und Trehalose dem Gemisch zugesetzt und dann homogenisiert wurde(n), zeigten die Ergebnisse von Röhresexperimenten erneut, dass diese Formulierungen instabil waren, wobei im Zeitverlauf eine umfangreiche Kristallisation festgestellt wurde. Folglich führte die Zugabe von Füllstoffen oder PVP entweder zu dem Gemisch oder zu dem erwärmten Homogenisat nicht zur einer Stabilisierung der metastabilen Formulierung unter Bedingungen eines Rührens.

**[0182]** Während ein gekühltes Homogenisat bezüglich einer Bewegung, wie z.B. eines Rührens oder eines manuellen Schüttelns, instabil sein kann, wurde überraschenderweise gefunden, dass ein gekühltes Homogenisat durch Anwenden eines teilchenstabilisierenden energetischen Prozesses, der bei dem zweiten Temperaturbereich und in einem zweiten Druckbereich angewandt wird, in eine stabile gekühlte Dispersion überführt werden kann.

**[0183]** Beispielsweise wurde gefunden, dass, obwohl die vorstehend genannten gekühlten Homogenisate von Fenofibrat bezüglich eines Bewegens, wie z.B. eines Rührens oder eines manuellen Schüttelns, das zur Bildung von Kristallen von Fenofibrat führte, instabil waren, das gekühlte Homogenisat durch Anwenden eines teilchenstabilisierenden energetischen Prozesses, der bei dem zweiten Temperaturbereich und in einem zweiten Druckbereich angewandt wird, in eine stabile gekühlte Dispersion überführt werden kann.

**[0184]** Beispiele für geeignete teilchenstabilisierende energetische Vorgänge umfassen eine Homogenisierung, eine Mikrofluidisierung und eine Sonifizierung. Eine Mikrofluidisierung wird allgemein als ein Homogenisierungsverfahren betrachtet. Die Mikrofluidisierung von Fenofibrat in der Gegenwart eines Phospholipid-Stabilisierungsmittels erzeugt eine neue Zusammensetzung, die, wenn sie zu einer geeigneten Dosierungsform, wie z.B. einer Tablette oder Kapsel als getrockneter Feststoff, gegebenenfalls in der Gegenwart eines oder mehrerer Träger(s), wie z.B. Saccharose, Raffinose, Sorbit, Trehalose, Tween 80, Mannit, anderer Zucker und

Stärke und dergleichen, formuliert wird, eine neue orale Dosierungsform des Arzneistoffs bereitstellt. Die Dosierungsform, wenn sie an einen nüchternen Patienten verabreicht wird, stellt mindestens 80 % der Menge an aktiver Arzneistoffspezies bereit, die von dem Patienten durch die Dosierungsform erhalten wird, wenn der Patient eine Mahlzeit mit hohem Fettgehalt aufnimmt. Die unerwartete und starke Verminderung des Nahrungs-Effekts bei der Aufnahme des Arzneistoffs durch einen nüchternen Patienten oder einen Patienten, der Nahrung aufgenommen hat, ist bei der Anwendung des Arzneistoffs auf einen Patienten nützlich, der einer Behandlung unterzogen wird, da der Patient vergleichbare und therapeutisch nützliche Mengen des Arzneistoffs erhält, und zwar ungeachtet davon, ob der Patient nüchtern ist oder Nahrung aufgenommen hat oder eine Diät mit verminderter Kalorien oder verminderter Fett durchführt.

**[0185]** In einem Aspekt können Teilchen eines erwärmten Homogenisats, das einen schlecht löslichen Arzneistoff enthält, nicht-kristallin sein, während die als Ergebnis der Anwendung eines teilchenstabilisierenden energetischen Prozesses erzeugten Teilchen einer gekühlten Dispersion kristallin sein können. Während ein Rühren ein signifikantes Teilchenwachstum in einem gekühlten Homogenisat induzieren kann, induziert ein Rühren kein signifikantes Teilchenwachstum in einer gekühlten Dispersion, die aus dem gekühlten Homogenisat durch einen energetischen Prozess gebildet worden ist. Die so erzeugte gekühlte Dispersion ist bezüglich eines Teilchenwachstums beständiger als das gekühlte Homogenisat. Die Teilchen der gekühlten Dispersion liegen vorzugsweise im Mikrometer- und Submikrometerbereich vor. Abhängig von der Anzahl der Stabilisierungsverarbeitungsschritte, d.h. der Volumendurchgänge, die bei der Herstellung der gekühlten Dispersion eingesetzt werden, kann die gekühlte Dispersion auch schwach assoziierte Aggregate von Teilchen umfassen, die durch Rühren der Dispersion leicht aufgebrochen oder dispergiert oder deaggregiert werden können. Vorzugsweise kann die Zunahme der Anzahl von Verarbeitungsschritten von 1 zu einem Bereich von 5 bis 20, vorzugsweise von 10 bis 20, weniger und leichter dispergierbare Aggregate erzeugen. Die Instabilität einer Formulierung bezüglich eines Rührens kann als Ergebnis des teilchenstabilisierenden energetischen Prozesses verminder werden.

**[0186]** Mikroskopisch sind in dem Fall von Fenofibrat als ein Beispiel eines schlecht löslichen Arzneistoffs erwärmte Homogenisatteilchen nicht-kristallin, während Teilchen einer gekühlten Dispersion, die als Ergebnis der Anwendung eines teilchenstabilisierenden energetischen Prozesses erzeugt worden sind, fest und kristallin sind. Während das Rühren ein signifikantes Teilchenwachstum in einem gekühlten Homogenisat verursachen kann, induziert das Rühren kein signifikantes Teilchenwachstum in einer gekühlten Dispersion, die aus dem gekühlten Homogenisat gebildet worden ist. Die so erzeugte gekühlte Dispersion ist bezüglich eines Teilchengrößenwachstums stabiler als das gekühlte Homogenisat. Eine mögliche Erklärung besteht darin, dass die Anzahl von Keimbildungsstellen für die Bildung von Kristallen des schlecht löslichen Arzneistoffs durch die Anwendung eines teilchenstabilisierenden energetischen Prozesses, wie z.B. einer Mikrofluidisierung in der Gegenwart einer oberflächenaktiven Substanz, wesentlich erhöht wird, was zu stabilen kleinen kristallinen Teilchen im Mikrometer- und Submikrometerbereich Anlass gibt.

**[0187]** In einer Ausführungsform der Kombination eines Statins und von Mikroteilchen von Fenofibrat, die mit einer oberflächenaktiven Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, dieser Erfindung, die nachstehend manchmal als Fenostatin bezeichnet und hier beschrieben ist, kann eine gewünschte Menge an Statin in jedwedem Schritt des bevorzugten Verfahrens zugesetzt werden, jedoch vorzugsweise dem gekühlten Homogenisat, das Fenofibrat enthält, unmittelbar vor dem energetischen Mikrofluidisierungsprozess der zweiten Stufe. Dies ist besonders bevorzugt, wenn das Statin thermisch oder hydrolytisch labil ist. Eine gewünschte Menge an Statin, die in einer Dosierungsform dieser Erfindung vorliegen soll, kann in einem Aspekt auf der Basis der klinisch eingesetzten täglichen Dosierungsmaße des Statins festgelegt werden. Folglich wird z.B. für Simvastatin die Menge, die dem gekühlten Homogenisat zugesetzt wird, bei 5 % bis 30 %, bezogen auf die Menge an Fenofibrat, und vorzugsweise bei 7 % bis 15 % liegen. Das Statin kann dem gekühlten Homogenisat von Fenofibrat als Pulver oder als Lösung zugesetzt werden, und zwar abhängig von dessen Löslichkeit in einem verwendeten wässrigen Träger, wie z.B. 10 mM Phosphatpuffer bei pH B. In dem Fall von Lovastatin, Simvastatin, Itavastatin und bestimmten anderen Statinen kann sich der Lactonring unter bestimmten wässrigen Pufferbedingungen zu der entsprechenden Hydroxysäureform oder einem Salz davon öffnen. In dieser Ausführungsform werden nach der Zugabe einer gewünschten Menge eines Statins zu dem gekühlten Homogenisat, das Fenofibrat enthält, das gekühlte Homogenisat plus das zugesetzte Statin dem energetischen Mikrofluidisierungsverfahren unterzogen, wobei ein Beispiel dafür nachstehend beschrieben ist.

**[0188]** In den Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung kann das Statin wasserlöslich, wasserunlöslich oder schlecht wasserlöslich sein.

**[0189]** In den Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung kann das Statin, insbesondere wenn das Statin

wasserunlöslich oder schlecht wasserlöslich ist, in der Form von Mikroteilchen vorliegen oder ein Bestandteil von Mikroteilchen sein, vorzugsweise in der Form von Mikroteilchen, die durch eine oder mehrere oberflächenaktive Substanz(en) stabilisiert sind, oder es ist ein Bestandteil von Mikroteilchen, die durch eine oder mehrere oberflächenaktive Substanz(en) stabilisiert sind. In diesem Aspekt umfasst eine bevorzugte oberflächenaktive Substanz ein Phospholipid.

**[0190]** In den Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung wird das Statin aus der Gruppe bestehend aus Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Fluvastatin, Itavastatin und Cerivastatin ausgewählt. In bevorzugten Ausführungsformen der Dosierungsformen dieser Erfindung kann das Statin Lovastatin sein, wobei das Lovastatin im Bereich von 2 mg bis 50 mg vorliegt. Das Statin kann Pravastatin sein, das im Bereich von 2 mg bis 50 mg vorliegt. Das Statin kann Simvastatin sein, wobei das Simvastatin im Bereich von 2 mg bis 100 mg vorliegt. Das Statin kann Atorvastatin sein, wobei das Atorvastatin im Bereich von 2 mg bis 100 mg vorliegt. Das Statin kann Rosuvastatin sein, wobei das Rosuvastatin im Bereich von 2 mg bis 100 mg vorliegt. Das Statin kann Fluvastatin sein, wobei das Fluvastatin im Bereich von 2 mg bis 50 mg vorliegt. Das Statin ist Itavastatin, wobei das Itavastatin im Bereich von 0,2 mg bis 100 mg vorliegt. Das Statin ist Cerivastatin, wobei das Cerivastatin im Bereich von 0,05 mg bis 2 mg vorliegt.

**[0191]** Ein bevorzugter teilchenstabilisierender energetischer Prozess ist eine Mikrofluidisierung z.B. unter Verwendung einer Microfluidix M110EN-Vorrichtung. Die Mikrofluidisierung kann unter Verwendung von 1 bis 20 Volumendurchgängen, vorzugsweise von 2 bis 20 Volumendurchgängen, mehr bevorzugt von 5 bis 20 Volumendurchgängen und insbesondere von 10 bis 20 Volumendurchgängen erreicht werden. Die Mikrofluidisierung kann in einem kontinuierlichen Modus oder in einem Chargenmodus durchgeführt werden. Ein bevorzugter zweiter Temperaturbereich ist der zweite Temperaturbereich, der zur Herstellung des gekühlten Homogenisats verwendet wird, und beträgt vorzugsweise 1 °C bis 40°C, mehr bevorzugt 4°C bis 40°C, noch mehr bevorzugt 4°C bis 20°C und insbesondere 4°C bis 15°C. Ein geeigneter Druckbereich für die Herstellung der gekühlten Dispersion ist ein zweiter Druckbereich, d.h. von 2000 bis etwa 30000 psi, vorzugsweise von 5000 bis etwa 20000 psi und insbesondere von 5000 bis 18000 psi.

**[0192]** Das vorstehend beschriebene Mikrofluidisierungsverfahren wird vorzugsweise in Abwesenheit von Luft durch Ersetzen von Luft durch ein Inertgas, wie z.B. Stickstoff oder Argon, durchgeführt.

**[0193]** Mikroskopisch umfasst die gekühlte Dispersion in einer Ausführungsform einer Dosierungsform dieser Erfindung, die Mikroteilchen von Fenofibrat und ein Statin umfasst, eine Suspension von kristallinen Fenofibratmikroteilchen und Statinmikroteilchen. In direkter Abhängigkeit von der Anzahl der Stabilisierungsverarbeitungsschritte oder der Volumendurchgänge, die bei der Herstellung der gekühlten Dispersion eingesetzt wurden, kann die gekühlte Dispersion auch schwach assoziierte Aggregate von kristallinen Fenofibratmikroteilchen und Statinmikroteilchen umfassen, die durch Rühren der Suspension oder durch manuelles Schütteln der Suspension aufgebrochen oder dispergiert oder deaggregiert werden können.

**[0194]** Die [Fig. 1](#) ist ein Vergleich von mikrofluidisiertem Fenofibrat mit mikronisiertem Fenofibrat und Fenofibratzusammensetzungen, die in der Gegenwart von Stärke hergestellt worden sind, mittels optischer Mikroskopie. Gemäß der [Fig. 1\(A\)](#) sind Kristalle von Fenofibrat **20** und Domänen von Stärke **10** bezüglich der 100 Mikrometer-Skala groß. Gemäß der [Fig. 1\(B\)](#) ist ersichtlich, dass das eingekreiste mikronisierte Fenofibrat **40** eine uneinheitliche Größe und Dispersion aufweist und Teilchen in einer Stärkedomäne **30** eingeschlossen sind. In der [Fig. 1\(C\)](#) sind eingekreiste mikrofluidisierte Fenofibratteilchen **40**, die mit Phospholipid stabilisiert sind, mit einer durchschnittlichen Größe, die geringer ist als diejenige des mikronisierten Fenofibrats von [Fig. 1\(B\)](#), einheitlich verteilt.

**[0195]** Eine Verminderung des durchschnittlichen Durchmessers der Teilchen der gekühlten Dispersion kann durch Erhöhen der Anzahl der Volumendurchgänge während des Kalthomogenisierungsschritts erreicht werden. Beispielsweise betrug gemäß der Tabelle 3 für eine Formulierung, die von einem Gemisch aus 3 % Lipoid E80 als die oberflächenaktive Substanz und 10 % Fenofibrat als schlecht wasserlöslicher Arzneistoff abgeleitet war, das zuerst für 10 Volumendurchgänge zur Bildung eines erwärmten Homogenisats, das den Arzneistoff enthielt, verarbeitet wurde, gemäß dem Verfahren 5 zur Bildung eines vorübergehend stabilen gekühlten Homogenisats, das den Arzneistoff enthält, gekühlt wurde, und dann für 2 Volumendurchgänge bis 10 Volumendurchgänge zur Bildung einer gekühlten Dispersion von kleinen Teilchen, die den Arzneistoff enthalten, mikrofluidisiert wurde, der festgestellte mittlere Durchmesser 0,26 bis 0,54 Mikrometer als ein gekühltes Homogenisat vor der Durchführung eines teilchenstabilisierenden energetischen Prozesses, 1,45 Mikrometer als eine gekühlte Dispersion, wenn sie für 2 Volumendurchgänge verarbeitet wurde, und 0,9 Mikrometer, wenn sie für 10 Volumendurchgänge verarbeitet wurde. Überraschenderweise war die Formulierungsstabilität bezüglich ei-

nes Röhrens als Ergebnis des teilchenstabilisierenden energetischen Prozesses dramatisch erhöht. Ohne den zusätzlichen teilchenstabilisierenden energetischen Prozess nahm die durchschnittliche Teilchengröße des gekühlten Homogenisats durch Röhren innerhalb von 30 min um zwei Größenordnungen zu. Nach der Anwendung des teilchenstabilisierenden energetischen Prozesses nahm die durchschnittliche Teilchengröße durch bis zu 24 Stunden Röhren nicht wesentlich zu. Darüber hinaus war die durchschnittliche Teilchengröße der gekühlten Dispersion kleiner und blieb bis zu 5 Tage kleiner, wenn die Formulierung für 10 Volumendurchgänge verarbeitet wurde.

Tabelle 3. Teilchengrößenänderungen eines gekühlten Homogenisats und einer gekühlten Dispersion aus einem Gemisch von 10 % Fenofibrat, 3 % Lipoïd E80 als oberflächenaktive Substanz in 10 mM Phosphatpuffer bei pH 8 und 4°C			
	Zeit (Minuten)	Durchschnittliche Größe, nicht gerührt (Mikrometer)	Durchschnittliche Größe, gerührt (Mikrometer)
Gekühltes Homogenisat (10 Volumendurchgänge)	0	0,26	0,26
	30	0,26	14,22
	60	0,54	9,44
Gekühlte Dispersion (2 Volumendurchgänge)	0	1,45	1,45
	30	1,45	1,29
	60	1,37	1,37
	1440	nicht gemessen	1,12
Gekühlte Dispersion (10 Volumendurchgänge)	0	0,87	nicht gemessen
	1140	0,93	nicht gemessen
	5700	0,97	nicht gemessen

**[0196]** Wenn das Eilecithin Lipoid E80 durch Phospholipon H100 ersetzt wurde, war die Teilchengröße des gekühlten Homogenisats nach 10 Durchgängen größer als mit dem Lipoid E80-Äquivalent (2,3 Mikrometer bzw. 0,3 Mikrometer). Darüber hinaus wurde nach der Verarbeitung zur Bildung einer gekühlten Dispersion kleiner Teilchen, die den Arzneistoff enthielten, eine weitere relative Zunahme der Teilchengröße der gekühlten Dispersion festgestellt. Dies kann auf die Aggregation der Primärteilchen zurückgeführt werden. Sowohl für die Lipoid E80-Formulierung als auch für die Phospholipon H100-Formulierung konnten die Aggregatgrößen im Zeitverlauf durch Röhren vermindert werden.

**[0197]** Eine rasterelektronenmikroskopische Analyse (SEM-Analyse) von Beispielen gekühlter Dispersionen, die ursprünglich aus Fenofibrat und einem Phospholipid als oberflächenaktive Substanz in dem Gemisch und durch 10 Volumendurchgänge hergestellt worden sind, zeigte, dass sie als einzelne kristalline Teilchen mit einem mittleren Durchmesser von jeweils etwa 1 Mikrometer vorlagen. Gekühlte Dispersionen sind etwa mit mikrofluidisierten Formulierungen aus Phospholipid und Fenofibrat vergleichbar, die durch Mikrofluidisierung unterhalb des Schmelzpunkts von Fenofibrat hergestellt werden können, wie z.B. gemäß der IDD-P™-Technologie, die von RTP Pharma Inc. entwickelt worden ist, wie es im US-Patent 5,091,187 beschrieben ist, das bezüglich der Herstellung von Mikroteilchen von Phospholipid-stabilisiertem Fenofibrat unter Bezugnahme einbezogen wird. Das Erreichen einer solchen Teilchengrößenverminderung, ohne zuerst den Arzneistoff zu schmelzen, kann jedoch wesentlich mehr Volumendurchgänge der Mikrofluidisierung erfordern, wie z.B. eine große Anzahl von 200 Durchgängen bei etwa 18000 psi.

**[0198]** In einem anderen Aspekt dieser Erfindung kann mehr als eine oberflächenaktive Substanz zur Herstellung von erfindungsgemäßen Formulierungen verwendet werden. Mindestens eine oberflächenaktive Substanz ist erforderlich, um das Anfangsgemisch dieser Erfindung herzustellen und kann in einem Aspekt bei der Herstellung anschließend erwärmerter Suspensionen, erwärmerter Homogenisate, gekühlter Homogenisate, gekühlter Dispersionen und getrockneter Teilchen (z.B. sprühgetrocknet und lyophilisiert), die erfindungsgemäß hergestellt worden sind, ausreichend sein. In einem anderen Aspekt kann dem Gemisch, der erwärmeden Suspension, dem erwärmeden Homogenisat, dem gekühlten Homogenisat und der gekühlten Dispersion der Erfindung mehr als eine oberflächenaktive Substanz zugesetzt werden. Solche Zugaben können in einem einzelnen Schritt in dem Verfahren oder in mehr als einem Schritt in dem Verfahren durchgeführt werden. Beispielsweise kann ein zweites oberflächenaktives Mittel dem Gemisch oder der erwärmeden Suspension zugesetzt werden, und zusätzliche Mengen des zweiten oberflächenaktiven Mittels oder eines dritten oberflächenaktiven Mittels können dem gekühlten Homogenisat oder der gekühlten Suspension oder sogar den getrockneten kleinen Teilchen, die erfindungsgemäß hergestellt worden sind, zugesetzt werden.

**[0199]** Bevorzugte Zusammensetzungen dieser Erfindung, die eine wesentliche Beseitigung des Nahrungs-

effekts bereitstellen, der bei Fenofibrat, das in der Gegenwart eines grenzflächenaktiven Mittels, wie z.B. Sodiumlaurylsulfat, mikronisiert (z.B. in einem Strahlmahlverfahren) und dann mit einem Statin gemischt worden ist, oder einem Fenofibrat festgestellt wird, das separat von einem Statin dosiert wird, umfassen eine Kombination von Phospholipidstabilisierten Mikroteilchen von Fenofibrat und einem Statin in der Gegenwart eines Zuckers, wie z.B. Saccharose, Raffinose, Sorbit, Trehalose und dergleichen.

**[0200]** In einer Ausführungsform kann die Gesamtkonzentration einer oder mehr als einer oberflächenaktiven Substanz, die den erfindungsgemäß hergestellten Formulierungen zugesetzt wird, im Bereich von 0,1 bis 50 %, vorzugsweise 0,2 bis 20 % und mehr bevorzugt von 0,5 bis 10 % liegen.

**[0201]** In einer anderen Ausführungsform kann die Gesamtkonzentration einer oder mehr als einer oberflächenaktiven Substanz, die den erfindungsgemäß hergestellten Formulierungen, die Phospholipid-stabilisierte Mikroteilchen umfassen, zugesetzt wird, im Bereich von 0,1 bis 50 %, vorzugsweise 0,2 bis 20 % und mehr bevorzugt von 0,5 bis 10 % liegen.

**[0202]** In einem anderen Aspekt dieser Erfindung können dem Gemisch, dem erwärmt Homogenisat, dem gekühlten Homogenisat und der gekühlten Dispersion Füllstoffe zugesetzt werden. Füllstoffe können als Feststoffe, als Gemische, als Lösungen in einem wässrigen Träger und in Kombinationen von Feststoffen und Lösungen zugesetzt werden. Füllstoffe können zu Beginn oder am Ende der Schritte zugesetzt werden, die zur Bildung eines erwärmt Homogenisats, eines gekühlten Homogenisats und einer gekühlten Dispersion führen, und sie können bei mehr als einer Stufe während des Verfahrens zugesetzt werden. Die Menge der gesamten Füllstoffe, die zugesetzt werden kann, liegt im Bereich von etwa 0,1 % bis etwa 50 %, vorzugsweise von 1 % bis etwa 30 % und mehr bevorzugt von etwa 2 % bis etwa 30 %. Füllstoffe können als einzelne Mittel in diesen Mengen oder in einer Kombination zugesetzt werden, so dass die Gesamtmenge des Füllstoffs innerhalb dieser Mengen bleibt.

**[0203]** Bezuglich der Zusammensetzungen und Verfahren dieser Erfindung sind Füllstoffe vorzugsweise pharmazeutisch verträgliche Träger.

**[0204]** Die Zugabe verschiedener Füllstoffe bei verschiedenen Schritten in dem erfindungsgemäß Verfahren erzeugt keine wesentliche Zunahme des mittleren Teilchendurchmessers einer gekühlten Dispersion über einen Zeitraum von z.B. 24 Stunden. Wenn beispielsweise die Füllstoffe Sorbit (5 %) und Saccharose (10 %) einem Gemisch aus 3 % Lipoid E80 und 10 Fenofibrat zugesetzt worden sind und die Formulierung für 10 Durchgänge zur Bildung eines gekühlten Homogenisats und für 10 Durchgänge zur Bildung einer gekühlten Dispersion kleiner Teilchen, die den Arzneistoff enthalten, verarbeitet worden ist, war die Teilchengröße der gekühlten Dispersion (0,97 Mikrometer) derjenigen einer analogen Formulierungszusammensetzung sehr ähnlich (d.h. 0,91 Mikrometer), bei der die gleichen Füllstoffe nach der Bildung der gekühlten Dispersion zugesetzt worden sind.

**[0205]** In einer Ausführungsform kann anschließend an die Bildung der gekühlten Dispersion ein Statin zugesetzt werden. Das Statin kann in der Form eines wasserlöslichen Feststoffs, eines wasserlöslichen Feststoffs, der in einem wässrigen Medium vorgelöst ist, oder eines wasserunlöslichen oder schlecht wasserlöslichen Feststoffs, der vorzugsweise in einem wässrigen Medium dispergiert ist oder in der gekühlten Dispersion oder nachfolgenden Zusammensetzungen dispergierbar ist, vorliegen, mehr bevorzugt als Mikroteilchen des Statins, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, die insbesondere mit der bei der Stabilisierung der Mikroteilchen von Fenofibrat dieser Erfindung verwendeten Phospholipidsubstanz verträglich ist.

**[0206]** Getrocknete Zusammensetzungen, die Mikroteilchen von Fenofibrat enthalten, die durch ein Phospholipid stabilisiert sind, wie z.B. solche, die durch Trocknen einer wässrigen Suspension, die Mikroteilchen von Fenofibrat enthalten, die durch ein Phospholipid plus einen Füllstoff wie z.B. einen Zucker stabilisiert sind (z.B. Saccharose, Raffinose, Trehalose und einzelne Zucker, wie z.B. diejenigen, die kristalline Zuckerzustände beim Trocknen ergeben können, wie z.B. durch Sprühtrocknen, sowie Gemische von Zuckern, wie z.B. Saccharose und Raffinose und ähnliche Gemische, die beim Trocknen wie z.B. durch Lyophilisieren glasartige oder amorphe oder kristalline Zuckerzustände ergeben), können ferner mit einem Statin und gegebenenfalls mit zusätzlichen Füllstoffen und anderen bekannten pharmazeutisch verträglichen Trägern gemischt werden, die bei der Herstellung einer Dosierungsform dieser Erfindung geeignet sind.

**[0207]** Die Homogenisierung des gekühlten Homogenisats, das den Arzneistoff enthält (Fenofibrat und gegebenenfalls ein Statin, das vor oder bei diesem Schritt zugesetzt wird), kann in einer Anlage durchgeführt wer-

den, die für dieses Verfahren geeignet ist. Eine geeignete Anlage umfasst unter anderem eine käufliche Hochdruck-Homogenisierungsanlage, wie z.B. APV Gaulin M15, Avestin Emulsiflex C5 oder C50, MFIC Microfluidizer M110EH, und andere Mikrofluidisierungsvorrichtungen und Homogenisierungsvorrichtungen. Die Homogenisierung kann auch unter Verwendung mechanischer Mischer und Mühlen und Propeller-enthaltender Mischer mit hoher Scherung und ultrahoher Scherung, die den Teilchen eine ausreichende Turbulenz oder Energieübertragung verleihen können, um stabile kleine Teilchen dieser Erfindung zu bilden, durchgeführt werden. Die Vorrichtung wird gekühlt, um das gekühlte Homogenisat und die gekühlte Dispersion in dem zweiten Temperaturbereich zu halten. Das Kühlen kann unter Verwendung eines Bads mit gekühlter Luft, eines Bads mit einem gekühlten Fluid, wie z.B. eines Wasser- oder Eis/Wasser-Bads, oder eines geeigneten Wärmetauschers, der gekühlt ist und bei oder unterhalb des zweiten Temperaturbereichs gehalten wird, der unter dem Schmelzpunkt des Arzneistoffs liegt, durchgeführt werden.

**[0208]** In diesem Aspekt der Erfindung kann in einem nachfolgenden Schritt dieses Verfahrens zur Herstellung von Fenofibrat-Mikroteilchen oder einer Fenostatin-Kombination, die Mikroteilchen von Fenofibrat und ein Statin enthält, die gekühlte Dispersion, die einen Füllstoff (z.B. Saccharose, Sorbit, Trehalose, Raffinose oder andere Zucker oder Kombinationen davon) und Fenofibrat-Mikroteilchen gegebenenfalls in einer Kombination mit einem Statin umfasst, getrocknet werden, um eine Matrix von kleinen Teilchen bereitzustellen, die Fenofibrat allein oder eine Kombination von Fenofibrat und einem Statin umfasst. Die Mikroteilchen von Fenofibrat können eine Anzahl möglicher Zusammensetzungen in dieser Erfindung umfassen. Beispielsweise können die Mikroteilchen von Fenofibrat einen im Wesentlichen festen Kern aus Fenofibrat, ein Phospholipid plus Fenofibrat in dem Teilchen, ein Gemisch von Fenofibrat und Statin in dem gleichen Teilchen, ein Gemisch von Fenofibrat und Statin in verschiedenen Teilchen, ein Gemisch von Fenofibrat und Statin in Gradientenmengen von Fenofibrat und Statin in der gleichen Verteilung von Teilchen, Regionen einer Fenofibrat- und Statinphase, die in dem gleichen Teilchen getrennt sind, Domänen einer Fenofibrat- und Statinphase, die in dem gleichen Teilchen getrennt sind, oder andere Verteilungen von Fenofibrat und Statin und Phospholipid umfassen. Das Trocknen kann unter Verwendung einer Anzahl gebräuchlicher bekannter Verfahren durchgeführt werden, z.B. durch Sprühtrocknen, Lyophilisieren und Verdampfen. Vorzugsweise mindestens ein oder mehr als ein Füllstoff liegt bzw. liegen in der Formulierung vor, die getrocknet wird.

**[0209]** Wenn ein Trocknen mittels Sprühtrocknen durchgeführt wird, wird die gekühlte Dispersion von Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Substanz (vorzugsweise ein Phospholipid) stabilisiert sind, und gegebenenfalls eines Statins in einer geeigneten Form (z.B. in Lösung, als eine Dispersion von Mikroteilchen, usw.) in den Sprühtrockner als eine Flüssigkeit vorzugsweise bei einer Temperatur im zweiten Temperaturbereich und vorzugsweise als eine Dispersion zugeführt, die einen oder mehr als einen Füllstoff in einem wässrigen Medium, wie z.B. eine Lösung eines Zuckers in einem wässrigen Medium, umfasst.

**[0210]** In einer Ausführungsform dieser Erfindung können organische Lösungsmittel, wie z.B. mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel, eingesetzt werden, insbesondere mit dem Statin oder bei der Trocknungsstufe. Beispielsweise kann ein wasserunlösliches oder schlecht wasserlösliches Statin in einem mit Wasser verträglichen organischen Lösungsmittel, wie z.B. Methanol, Ethanol, Isopropanol, Aceton, Tetrahydrofuran, Acetonitril oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel, einschließlich eines oder mehrerer der vorstehend genannten Lösungsmittel, gegebenenfalls zusammen mit einer oder mehreren oberflächenaktiven Substanz(en), wie z.B. einem Phospholipid oder einem Gemisch aus einem Phospholipid und einem Polyoxyethylen-enthaltenden grenzflächenaktiven Mittel gelöst werden, und die Lösung kann Wasser oder einem anderen wässrigen Medium zugesetzt werden, um eine Dispersion des Statins bereitzustellen, das durch die oberflächenaktive(n) Substanz(en) stabilisiert ist. Das organische Lösungsmittel kann dann in dem Trocknungsverfahren zusammen mit dem Wasser entfernt werden oder vor dem Trocknen von dem Wasser abdestilliert werden. Organische Lösungsmittel, wie z.B. Ethanol und Aceton und andere Lösungsmittel können azeotrope Gemische mit Wasser bilden (z.B. binäre Azeotropie, tertiäre Azeotropie, usw.). In einem Aspekt können Mengen von einem oder mehreren Azeotrop-bildenden organischen Lösungsmittel(n) verwendet werden, die ausreichend sind, um ein azeotropes Gemisch mit dem Wasser des wässrigen Mediums zu bilden. Das bzw. die organische(n) Lösungsmittel und das Wasser können in einem Trocknungsschritt, wie z.B. durch Sprühtrocknen oder Verdampfen, entfernt werden. Die Bildung eines Azeotrops kann den Vorteil der Senkung der Temperatur haben, die zum Verdampfen des Wassers von dem wässrigen Gemisch erforderlich ist. Ferner wird dann, wenn weniger als eine Azeotrop-bildende Menge eines organischen Lösungsmittels in diesem Aspekt der Erfindung verwendet wird, die azeotrope Zusammensetzung bei einer Temperatur entfernt, die unter der Temperatur liegt, die zur Entfernung von Wasser erforderlich ist, und folglich wird das organische Lösungsmittel durch ein Verdampfungsverfahren vollständiger entfernt.

**[0211]** Wenn das Trocknen durch Verdampfen durchgeführt wird, kann der wässrige Träger der gekühlten

Dispersion als eine Flüssigkeit aufrechterhalten werden und Wasser (und gegebenenfalls zugesetztes organisches Lösungsmittel und/oder Azeotrop) wird unter verminderterem Druck und unter Anwendung von ausreichend Wärme zum Halten von mindestens einem Teil des wässrigen Trägers und vorzugsweise des gesamten wässrigen Trägers in der gekühlten Dispersion, die trocknet, in dem flüssigen Zustand, entfernt, bis sie getrocknet ist.

**[0212]** In gegenwärtig bevorzugten Ausführungsformen dieser Erfindung wird ein organisches Lösungsmittel nicht eingesetzt oder liegt in dem Trocknungsschritt nicht vor.

**[0213]** Wenn ein Trocknen durch Lyophilisieren durchgeführt wird, wird der wässrige Träger der gekühlten Dispersion gefroren und die Zusammensetzung wird unter verminderterem Druck und Anwendung von Wärme auf die gefrorene Suspension lyophilisiert, um ein Lyophilisat bereitzustellen, das eine Matrix von kleinen Teilchen, die Fenofibrat enthalten, umfasst, oder um ein Lyophilisat bereitzustellen, das eine Kombination einer Matrix von kleinen Teilchen, die Fenofibrat enthalten, und eines Statins umfasst. Das Gefrieren und das Lyophilisieren werden vorzugsweise in einem Universalgefriertrockner, wie z.B. in einem Virtis Corporation Unitop Gefriertrockner, unter Verwendung herkömmlicher Techniken durchgeführt. Das Gefrieren kann unter Verwendung der Gefriervorrichtung in dem Gefriertrockner oder mit einem anderen Mittel, wie z.B. durch Gefrieren unter Verwendung eines verflüssigten Gases, wie z.B. flüssigem Stickstoff, oder durch Gefrierverfahren, bei denen festes Kohlendioxid als Kühlmittel verwendet wird, durchgeführt werden. Die Lyophilisierung kann mit gefrorenen Dispersionen in einer Masse durchgeführt werden, wie z.B. mit Dispersionen, die auf Schalen aufgebracht und dann gefroren worden sind, oder mit Dispersionen, die Fläschchen zugesetzt worden sind, z.B. 2 ml- oder 10 ml-Fläschchen, und dann gefroren worden sind. Füllstoffe können der Formulierung zugesetzt werden, um die Rekonstitution des Lyophilisats zu erleichtern.

**[0214]** Bei Zusammensetzungen dieser Erfindung, die in einem wässrigen Träger gekühlte Dispersionen umfassen, die eine Kombination von Fenofibrat und einem Statin umfassen, kann in einem letzten Schritt des Verfahrens die gekühlte Dispersion durch Gefrieren des wässrigen Trägers in der Dispersion und Lyophilisieren der gefrorenen Dispersion unter verminderterem Druck und durch Anwenden von Wärme zur Bereitstellung eines Lyophilisats getrocknet werden, das eine Matrix von kleinen Teilchen, die Fenofibrat enthalten, und ein Statin umfasst. Gegebenenfalls kann die gekühlte Suspension sprühgetrocknet werden, so dass ein getrocknetes Pulver von Teilchen bereitgestellt wird, die Fenofibrat und ein Statin enthalten. Alternativ kann das Wasser in dem wässrigen Träger der gekühlten Dispersion verdampft werden, z.B. unter verminderterem Druck, um getrocknete kleine Teilchen bereitzustellen, die Fenofibrat und ein Statin enthalten.

**[0215]** Mit kleinen Teilchen, die einen schlecht wasserlöslichen Arzneistoff enthalten, sind Teilchen mit einem durchschnittlichen Durchmesser im Bereich von 0,1 Mikrometer bis 20 Mikrometer gemeint, die einen schlecht wasserlöslichen Arzneistoff enthalten, vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 5 Mikrometer, die einen schlecht wasserlöslichen Arzneistoff enthalten, und insbesondere im Bereich von 0,1 bis 2 Mikrometer, die einen schlecht wasserlöslichen Arzneistoff enthalten.

**[0216]** Mit kleinen Teilchen, die Fenofibrat enthalten, sind Teilchen mit einem durchschnittlichen Durchmesser im Bereich von 0,1 Mikrometer bis 20 Mikrometer gemeint, die Fenofibrat enthalten, vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 5 Mikrometer, die Fenofibrat enthalten, und insbesondere im Bereich von 0,1 bis 2 Mikrometer, die Fenofibrat enthalten.

**[0217]** Die Zugabe von Füllstoffen, wie z.B. Saccharose und Sorbit, zu dem Gemisch vor der Verarbeitung oder zu der gekühlten Dispersion unmittelbar vor dem Trocknen stellt Suspensionen von Teilchen bereit, die bei der Rekonstitution mit Wasser oder wässrigen Medien eine ähnliche Teilchengröße wie die Teilchen der vorhergehenden gekühlten Dispersion aufweisen. Das Trocknen kann vorzugsweise durch Lyophilisieren oder Sprühgetrocknen durchgeführt werden.

**[0218]** Die Zugabe eines Füllstoffs, wie z.B. von Trehalose, entweder zu dem Gemisch vor der Verarbeitung, zu dem erwärmten Homogenisat, zu dem gekühlten Homogenisat oder zu der gekühlten Dispersion unmittelbar vor dem Trocknen stellt Teilchengrößensuspensionen bereit, die nach dem Trocknen und einer anschließenden Rekonstitution Dispersionen oder Teilchen mit einer ähnlichen Größe wie die Teilchen der vorhergehenden gekühlten Dispersion bereitstellen.

**[0219]** Proben einer gekühlten Dispersion können z.B. durch Lyophilisieren mit Füllstoffen getrocknet und in modifiziertem simulierten Magensaft (SGF) mit einer milden Inversion sofort nach der Lyophilisierung rekonstituiert werden. Die Teilchengrößen der Dispersionen bei der Rekonstitution können denjenigen der vorhergehenden

henden gekühlten Dispersion ähnlich sein, d.h. mit denjenigen der vorhergehenden gekühlten Dispersion identisch oder größer als diese sein. Mikroskopisch können die rekonstituierten Suspensionen in einem Aspekt in erster Linie als kristalline Teilchen zusammen mit gelegentlichen Aggregaten vorliegen. Beispielsweise weist eine gekühlte Dispersion, die aus einem Gemisch aus 3 % Lipoid E80 als oberflächenaktive Substanz, 10 % Fenofibrat, 10 % Saccharose und 5 % Sorbit als vorhergehende gekühlte Dispersion hergestellt worden ist, eine durchschnittliche Teilchengröße von 0,96 Mikrometer auf. Bei der Rekonstitution des entsprechenden Lyophilisats beträgt die durchschnittliche Teilchengröße der rekonstituierten Suspension 1,57 Mikrometer. Bei einer bezüglich der Zusammensetzung äquivalenten Formulierung, bei der die Füllstoffe der gekühlten Dispersion zugesetzt worden sind, betragen die mittleren Teilchendurchmesser vor und nach der Lyophilisierung 0,91 bzw. 1,38 Mikrometer. Ein Statin kann diesen getrockneten Fenofibratzusammensetzungen durch Mischen als festes Statin oder in der Form getrockneter Mikroteilchen von Statin oder von getrockneten mikronisierten Teilchen von Statin mit der getrockneten Fenofibratzusammensetzung und gegebenenfalls mit zusätzlichen Trägern zugesetzt werden.

**[0220]** Andere Füllstoffe, wie z.B. 2 % Glycerin, 5 % Saccharin, ergeben ebenfalls getrocknete Teilchen, die einfach rekonstituiert werden können und Suspensionen einzelner kristalliner Teilchen bereitstellen.

**[0221]** Der Stabilitätszeitraum der Teilchen der gekühlten Dispersion stabilisierter kleiner Teilchen, die den Arzneistoff enthalten, kann sich von dem Stabilitätszeitraum der vorübergehend stabilen Teilchen des gekühlten Homogenisats bis zu mehreren Monaten erstrecken. Eine Stabilität von mehr als einem Jahr ist ebenfalls vorgesehen.

**[0222]** Formulierungen, die gemäß dieser Erfindung hergestellt worden sind, können unter Zugabe oder Zutropfen von Bindemitteln und anderen zugemischten Trägern, die bekannt sind, zu Pulvern getrocknet werden. Die resultierenden gemischten getrockneten Pulver können z.B. in einem Getränk resuspendiert werden, das zur Verabreichung einer Dosis der Zusammensetzung dieser Erfindung geeignet ist.

**[0223]** Formulierungen, die durch diese Erfindung hergestellt worden sind, können zu Pulvern getrocknet, gegebenenfalls mit Trägern oder Füllstoffen gemischt und dann in Kapseln gefüllt oder unter Zugabe von Bindemitteln und anderen Trägern, die in dem Fachgebiet der Tablettenherstellung bekannt sind, wie z.B. Siliziumdioxid als Fließhilfsmittel und Magnesiumstearat, zu Körnern oder Tabletten verarbeitet werden.

**[0224]** In einem Aspekt dieser Erfindung kann die Dosierungsform eine Tablette, vorzugsweise eine beschichtete Tablette sein, wie z.B. eine Film-beschichtete Tablette, eine Tablette, die mit einer feuchtigkeitsbeständigen Schicht oder einer feuchtigkeitsverzögernden Schicht beschichtet ist, wie z.B. mit einem hydrophob substituierten Polymer, das in feuchter Luft nicht leicht quillt, eine Tablette, die mit einem pharmazeutisch verträglichen Polymer beschichtet ist, wie z.B. mit Cellulose oder einem chemisch modifizierten Cellulosederivat, eine Tablette, die mit einer Gelatine-enthaltenden Beschichtung beschichtet ist, eine Tablette, die mit einer magensaftbeständigen Beschichtung beschichtet ist, eine Tablette mit einer Beschichtung, die einen pharmazeutisch verträglichen Zucker enthält, der amorph sein kann, eine Tablette mit einer Beschichtung, die von einer Flüssigkeit aufgebracht werden kann, eine Tablette mit einer Beschichtung, die auf die Oberfläche der Tablette gesprührt werden kann, eine Tablette, die in einer Beschichtung eingekapselt ist, eine Tablette mit einer Beschichtung, die mit einem Trockenbeschichtungsverfahren aufgebracht werden kann, eine Tablette mit einer Beschichtung, die als eine erwärme oder thermisch erweichte oder geschmolzene Substanz aufgebracht werden kann, die zur Bildung einer gehärteten oder festen Beschichtung abgekühlt wird, eine Tablette mit einer Beschichtung, die unter Verwendung elektrostatischer Anziehungskräfte zwischen der Tablette und Bestandteilen, welche die Beschichtung bilden, aufgebracht werden kann, eine Tablette mit anderen pharmazeutisch verträglichen Beschichtungsmaterialien und Beschichtungsverfahren.

**[0225]** Eine weitere, gegenwärtig bevorzugte Dosierungsform dieser Erfindung ist eine Kapseldosierungsform. Eine gegenwärtig bevorzugte Formulierungszusammensetzung für eine orale Verabreichung in einer Kapseldosierungsform umfasst eine Kombination aus Mikroteilchen von Phospholipid-stabilisiertem Fenofibrat und eines Statins zusammen mit einem Füllstoff. Beispielsweise umfasst eine bevorzugte Zusammensetzung 10 % w/w Fenofibrat in der Form von Phospholipid-stabilisierten Mikroteilchen, die durch Mikrofluidisierung in 10 mM Phosphatpuffer mit 3 % w/w des Phospholipids Lipoid E80 hergestellt worden sind, 1 % eines Statins, 10 % w/w Saccharose als Füllstoff und 5 % w/w Sorbit als zusätzlichen Füllstoff. Die Suspension von Mikroteilchen, die durch eine Mikrofluidisierung dieser Bestandteile hergestellt worden ist, wird durch Lyophilisieren zur Entfernung von Wasser und zur Bildung eines Feststoffs getrocknet, der mit kolloidalem Siliziumdioxid (bis zu 1 % w/w) und Magnesiumstearat (bis zu 5 % w/w) gemischt wird. Dieses Gemisch wird dann zur oralen Verabreichung an einen Patienten in Kapseln gefüllt.

**[0226]** Alternativ kann das vorstehend beschriebene Gemisch zu Tabletten gepresst werden, die gegebenenfalls in der vorstehend beschriebenen Weise beschichtet werden, um Tabletten zu bilden, die zur oralen Abgabe an einen Patienten geeignet sind.

**[0227]** Die Menge an Fenofibrat pro Kapsel oder Tablette kann im Bereich von etwa 20 mg bis etwa 300 mg und vorzugsweise von etwa 40 mg bis etwa 300 mg liegen und beträgt insbesondere 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 und 300 mg Fenofibrat pro Kapsel oder pro Tablette. Die gegenwärtig am meisten bevorzugten Dosierungsniveaus enthalten 50 mg, 67 mg, 100 mg, 134 mg, 150 mg, 160 mg, 200 mg und 213 mg Fenofibrat als Mikroteilchen, die mit Phospholipid stabilisiert sind.

**[0228]** In den Zusammensetzungen dieser Erfindung kann das Statin wasserlöslich oder wasserunlöslich oder schlecht wasserlöslich sein. In einem Aspekt dieser Erfindung können die Dosierungsformen dieser Erfindung wasserunlösliche oder schlecht wasserlösliche Statine in der Form von Mikroteilchen enthalten, wie z.B. als Phospholipid-stabilisierte Mikroteilchen mit einem festen Statinkern, oder als Bestandteil eines Mikroteilchens, wie es z.B. erhalten wird, wenn das Statin in einem Mikroteilchenkern vorliegt, der Fenofibrat umfasst. Bevorzugte Statine sind Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Fluvastatin, Itavastatin und Cerivastatin.

**[0229]** Die Menge an Statin in einer Dosierungsform dieser Erfindung wird davon abhängen, welches Statin für die Kombinationsformulierung verwendet wird. Beispielsweise kann für eine Kombination, die Fenofibrat und Simvastatin umfasst, die Menge an Simvastatin pro Kapsel oder Tablette im Bereich von etwa 1 mg bis etwa 20 mg liegen und in manchen Fällen bis zu 100 mg betragen, obwohl sie vorzugsweise 5 mg bis etwa 10 mg beträgt.

**[0230]** Für eine Kombination, die Fenofibrat und Lovastatin umfasst, liegt die Menge an Lovastatin in einer Dosierungsform dieser Erfindung im Bereich von 2 mg bis 50 mg, obwohl sie vorzugsweise 10 bis 40 mg beträgt.

**[0231]** Für eine Kombination, die Fenofibrat und Pravastatin umfasst, liegt die Menge an Pravastatin in einer Dosierungsform dieser Erfindung im Bereich von 2 mg bis 50 mg, obwohl sie vorzugsweise 10 bis 40 mg beträgt.

**[0232]** Für eine Kombination, die Fenofibrat und Atorvastatin umfasst, liegt die Menge an Atorvastatin in einer Dosierungsform dieser Erfindung im Bereich von 2 mg bis 100 mg, obwohl sie vorzugsweise 5 bis 80 mg und mehr bevorzugt 5 bis 20 mg beträgt.

**[0233]** Für eine Kombination, die Fenofibrat und Rosuvastatin umfasst, liegt die Menge an Rosuvastatin in einer Dosierungsform dieser Erfindung im Bereich von 2 mg bis etwa 80 mg, obwohl sie vorzugsweise 5 bis 20 mg beträgt.

**[0234]** Für eine Kombination, die Fenofibrat und Fluvastatin umfasst, liegt die Menge an Fluvastatin in einer Dosierungsform dieser Erfindung im Bereich von 2 mg bis 50 mg, obwohl sie vorzugsweise 20 bis 40 mg beträgt.

**[0235]** Für eine Kombination, die Fenofibrat und Itavastatin umfasst, liegt die Menge an Itavastatin in einer Dosierungsform dieser Erfindung im Bereich von 0,1 mg bis etwa 20 mg, obwohl sie vorzugsweise 2 bis 10 mg beträgt.

**[0236]** Für eine Kombination, die Fenofibrat und Cerivastatin umfasst, liegt die Menge an Cerivastatin in einer Dosierungsform dieser Erfindung im Bereich von 0,02 mg bis 1,2 mg, obwohl sie vorzugsweise 0,2 bis 0,8 mg beträgt.

**[0237]** Kapseln und Tabletten zur oralen Verabreichung stellen Fenofibrat für einen menschlichen Patienten, der einer Behandlung bedarf, im Wesentlichen unabhängig von einem Nahrungseffekt bereit. Folglich wird ein Patient im nüchternen Zustand mindestens 80 % der Dosis des Arzneistoffs erhalten, die der Patient in einem Zustand nach der Nahrungsaufnahme durch Einnehmen der gleichen Kapsel- oder Tablettendosierungsform erhält. Mehr bevorzugt wird ein Patient im nüchternen Zustand mindestens 85 % der Dosis des Arzneistoffs erhalten, die der Patient in einem Zustand nach der Nahrungsaufnahme durch Einnehmen der gleichen Kapsel- oder Tablettendosierungsform erhält. Noch mehr bevorzugt wird ein Patient im nüchternen Zustand min-

destens 87 % der Dosis des Arzneistoffs erhalten, die der Patient in einem Zustand nach der Nahrungsaufnahme durch Einnehmen der gleichen Kapsel- oder Tablettendosierungsform erhält. Noch mehr bevorzugt wird ein Patient im nüchternen Zustand mindestens 90 % der Dosis des Arzneistoffs erhalten, die der Patient in einem Zustand nach der Nahrungsaufnahme durch Einnehmen der gleichen Kapsel- oder Tablettendosierungsform erhält. Noch mehr bevorzugt wird ein Patient im nüchternen Zustand mindestens 95 der Dosis des Arzneistoffs erhalten, die der Patient in einem Zustand nach der Nahrungsaufnahme durch Einnehmen der gleichen Kapsel- oder Tablettendosierungsform erhält.

**[0238]** Arzneistoffteilchen, die erfindungsgemäß bereitgestellt werden, weisen eine Bioverfügbarkeit auf, die mit derjenigen von Teilchen mit einer ähnlichen Größe, die mit alternativen Verfahren hergestellt worden sind, vergleichbar oder besser als diese ist. Dies ist graphisch in der [Fig. 2](#) veranschaulicht, welche die orale Bioverfügbarkeit von Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine Mikrofluidisierung in der Gegenwart eines Phospholipid-Stabilisierungsmittels hergestellt worden sind, mit der oralen Bioverfügbarkeit von mikronisiertem Fenofibrat unter nüchternen Bedingungen, Bedingungen der Aufnahme einer Nahrung mit geringem Fettgehalt und Bedingungen der Aufnahme einer Nahrung mit hohem Fettgehalt vergleicht. Gemäß der [Fig. 2A](#) weist das Fenofibrat in mikrofluidisierten Phospholipid-stabilisierten Mikroteilchen (Balken 2) nahezu die doppelte Bioverfügbarkeit wie in einer mikronisierten Formulierung (Balken 1) im nüchternen Zustand auf. Gemäß der [Fig. 2B](#) ist das Fenofibrat in mikrofluidisierten Phospholipid-stabilisierten Mikroteilchen (Balken 4) besser bioverfügbar wie in einer mikronisierten Formulierung (Balken 3) in einem Zustand nach der Aufnahme einer Nahrung mit geringem Fettgehalt. Gemäß der [Fig. 2C](#) gibt es keinen signifikanten Unterschied bei der Bioverfügbarkeit zwischen dem Fenofibrat in mikrofluidisierten Phospholipid-stabilisierten Mikroteilchen (Balken 6) und in einer mikronisierten Formulierung (Balken 5). Die Bioverfügbarkeit von Fenofibrat nimmt um mehr als einen Faktor zwei zu, wenn die Balken 1, 3 und 5 verglichen werden, die sich auf eine mikronisierte Formulierung von Fenofibrat beziehen. Die Bioverfügbarkeit von Fenofibrat ist jedoch etwa konstant, wenn die Balken 2, 4 und 6 verglichen werden, die sich auf Fenofibrat in einer mikrofluidisierten Phospholipid-stabilisierten Mikroteilchenformulierung beziehen. Die Bioverfügbarkeit von Fenofibrat in Formulierungen von mikrofluidisierten Phospholipid-stabilisierten Mikroteilchen nimmt um weniger als 25 % zu, wenn nüchterne Bedingungen und Bedingungen der Aufnahme einer Nahrung mit hohem Fettgehalt verglichen werden (Balken 2 und 6), vorzugsweise um weniger als 20 % und mehr bevorzugt um weniger als 15 % (Balken 2 und 6). Die klinischen Daten, die zur Erstellung der Balken 2 und 6 verwendet worden sind, zeigen eine Zunahme der Bioverfügbarkeit von Fenofibrat zwischen nüchternen Bedingungen und Bedingungen der Aufnahme einer Nahrung mit hohem Fettgehalt von 14 %, d.h. einen Faktor von 1,14 zwischen den Bioverfügbarkeiten, die durch den Balken 2 (nüchtern) bzw. den Balken 6 (Nahrung mit hohem Fettgehalt) dargestellt werden. Die Blutkonzentrationen von Fenofibrinsäure, wobei es sich um die aktive Fenofibratspezies handelt, wurden gemessen, um die Daten zu erhalten, mit denen die [Fig. 2](#) erstellt worden ist.

**[0239]** Diese Erfindung stellt eine Dosierungsform einer pharmazeutischen Zusammensetzung bereit, die eine Kombination aus einem Statin und Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, umfasst, wobei die Dosierungsform für einen Patienten im nüchternen Zustand, der einer Behandlung durch das Statin und Fenofibrat bedarf, eine therapeutisch wirksame Dosis des Statins und eine therapeutisch wirksame Menge einer aktiven Fenofibratspezies bereitstellt, welche mindestens 80 % der Menge an aktiver Fenofibratspezies beträgt, die durch die Menge für den Patienten bereitgestellt wird, wenn dieser eine Fett-enthaltende Mahlzeit aufgenommen hat.

**[0240]** Diese Erfindung stellt auch eine Dosierungsform einer pharmazeutischen Zusammensetzung bereit, die eine Kombination eines Statins und von Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, umfasst, wobei die Dosierungsform für einen menschlichen Patienten im nüchternen Zustand, der einer Behandlung durch das Statin und Fenofibrat bedarf, eine therapeutisch wirksame Dosis des Statins und eine therapeutisch wirksame Menge einer aktiven Fenofibratspezies bereitstellt, welche mehr als 80 % der Menge an aktiver Fenofibratspezies beträgt, die durch die Menge für den Patienten bereitgestellt wird, wenn dieser mindestens 1000 Kalorien aufgenommen hat, von denen 50 % von Fett stammen.

**[0241]** Diese Erfindung stellt auch eine orale Dosierungsform einer pharmazeutischen Zusammensetzung bereit, die eine Kombination eines Statins und von Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, umfasst, wobei die Dosierungsform für einen menschlichen Patienten im nüchternen Zustand, der einer Behandlung durch das Statin und Fenofibrat bedarf, eine therapeutisch wirksame Dosis des Statins und eine therapeutisch wirksame Menge einer aktiven Fenofibratspezies in dem Blut des Patienten bereitstellt, welche zwischen 85 % und 115 % der Menge an aktiver Fenofibratspezies beträgt, die durch die Menge in dem Blut des Patienten bereitgestellt wird, wenn dieser mindestens 1000 Ka-

Iorien aufgenommen hat, von denen 50 % von Fett stammen.

**[0242]** Diese Erfindung stellt auch eine orale Dosierungsform einer pharmazeutischen Zusammensetzung bereit, die eine Kombination eines Statins und von Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, umfasst, wobei die Dosierungsform für einen menschlichen Patienten im nüchternen Zustand, der einer Behandlung durch das Statin und Fenofibrat bedarf, eine therapeutisch wirksame Dosis des Statins und eine therapeutisch wirksame Menge einer aktiven Fenofibratspezies bereitstellt, welche mindestens 85 % der AUC-Menge an aktiver Fenofibratspezies beträgt, die durch die Menge für den Patienten bereitgestellt wird, wenn dieser mindestens 1000 Kalorien aufgenommen hat, von denen 50 % von Fett stammen.

**[0243]** Die Menge eines gegebenen Statins in einer Dosierungsform dieser Erfindung kann mit der Menge dieses Statins in gegenwärtig erhältlichen Dosierungsformen dieses Statins allein, wie z.B. diejenigen, die vorstehend angegeben worden sind, identisch sein, oder es kann eine Menge sein, die geringer ist als die Menge dieses Statins in gegenwärtig erhältlichen Dosierungsformen dieses Statins allein. Die Gegenwart des Statins ergänzt oder unterstützt die Wirkung des Fenofibrats dieser Erfindung und die Gegenwart des Fenofibrats ergänzt oder unterstützt die Wirkung des Statins. Folglich kann eine therapeutisch wirksame Dosierungsform dieser Erfindung, die ein Statin und ein Fenofibrat enthält, relativ geringere Mengen des Statins, relativ geringere Mengen an Fenofibrat oder relativ geringere Mengen von beiden aufweisen, und zwar verglichen mit der Menge des Statins, wenn es in einer Dosierungsform ohne Fenofibrat vorliegt, oder mit der Menge des Fenofibrats, wenn es in einer Dosierungsform ohne das Statin vorliegt, oder beides.

**[0244]** Die Dosierungsformen dieser Erfindung können mit einem Verfahren hergestellt werden, welches das Mischen getrockneter kleiner Teilchen, die Fenofibrat enthalten und durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, mit einem Statin und gegebenenfalls mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Träger(n), wie z.B. einem oder mehreren Zucker(n) (z.B. Saccharose, Raffinose, Sorbit und Trehalose), umfasst.

**[0245]** Die Dosierungsformen dieser Erfindung können mit einem Verfahren hergestellt werden, welches das Mischen getrockneter kleiner Teilchen, die Fenofibrat enthalten und durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, mit einem Statin und mit einem Füllstoff, der einen Zucker umfasst, und gegebenenfalls mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Träger(n), wie z.B. einem oder mehreren zusätzlichem bzw. zusätzlichem Zucker(n) (z.B. Saccharose, Raffinose, Sorbit und Trehalose), umfasst.

**[0246]** Dosierungsformen dieser Erfindung können an einen Patienten, der einer Behandlung durch eine Kombination aus einem Statin und Fenofibrat bedarf, mehrmals täglich verabreicht werden, wie z.B. drei- oder viermal täglich, vorzugsweise jedoch zweimal täglich und insbesondere einmal täglich. Vorzugsweise ist die Menge des Arzneistoffs, der in einer gegebenen Dosierungsform enthalten ist, umso kleiner, je häufiger die Verabreichung des Arzneistoffs stattfindet.

**[0247]** Diese Erfindung umfasst ferner ein Verfahren zur Behandlung einer Dyslipidämie. Diese Erfindung umfasst ferner ein Verfahren zur Behandlung einer Dyslipidämie, wobei die Dyslipidämie Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie oder Kombinationen davon umfasst.

**[0248]** Diese Erfindung umfasst ferner ein Verfahren zur Behandlung von Dyslipidämie und Dyslipoproteinämie in einem Patienten, umfassend das Verabreichen an den Patienten einer Dosierungsform einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine Kombination aus einem Statin und Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, umfasst, wobei die Dosierungsform für einen Patienten im nüchternen Zustand, der einer Behandlung durch das Statin und Fenofibrat bedarf, eine therapeutisch wirksame Dosis des Statins und eine therapeutisch wirksame Menge einer aktiven Fenofibratspezies bereitstellt, welche mindestens 80 % der Menge an aktiver Fenofibratspezies beträgt, die durch die Menge für den Patienten bereitgestellt wird, wenn dieser eine Fettenthaltende Mahlzeit aufgenommen hat.

**[0249]** Diese Erfindung umfasst ferner ein Verfahren zur Behandlung von Dyslipidämie und Dyslipoproteinämie in einem Patienten, umfassend das Verabreichen an den Patienten einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine Kombination eines Statins und von Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, umfasst, wobei die Dosierungsform für einen menschlichen Patienten im nüchternen Zustand, der einer Behandlung durch das Statin und Fenofibrat bedarf, eine therapeutisch wirksame Dosis des Statins und eine therapeutisch wirksame Menge einer aktiven Fenofibratspezies bereitstellt, welche mehr als 80 % der Menge an aktiver Fenofibratspezies beträgt, die durch die Menge für den

Patienten bereitgestellt wird, wenn dieser mindestens 1000 Kalorien aufgenommen hat, von denen 50 % von Fett stammen.

**[0250]** Diese Erfindung umfasst ferner ein Verfahren zur Behandlung von Dyslipidämie und Dyslipoproteinämie in einem Patienten, umfassend das Verabreichen an den Patienten einer oralen Dosierungsform einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine Kombination eines Statins und von Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, umfasst, wobei die Dosierungsform für einen menschlichen Patienten im nüchternen Zustand, der einer Behandlung durch das Statin und Fenofibrat bedarf, eine therapeutisch wirksame Dosis des Statins und eine therapeutisch wirksame Menge einer aktiven Fenofibratspezies in dem Blut des Patienten bereitstellt, welche zwischen 85 und 115 % der Menge an aktiver Fenofibratspezies beträgt, die durch die Menge in dem Blut des Patienten bereitgestellt wird, wenn dieser mindestens 1000 Kalorien aufgenommen hat, von denen 50 % von Fett stammen.

**[0251]** Diese Erfindung umfasst ferner ein Verfahren zur Behandlung von Dyslipidämie und Dyslipoproteinämie in einem Patienten, umfassend das Verabreichen an den Patienten einer oralen Dosierungsform einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine Kombination eines Statins und von Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, umfasst, wobei die Dosierungsform für einen menschlichen Patienten im nüchternen Zustand, der einer Behandlung durch das Statin und Fenofibrat bedarf, eine therapeutisch wirksame Dosis des Statins und eine therapeutisch wirksame Menge einer aktiven Fenofibratspezies bereitstellt, welche mindestens 85 % der AUC-Menge an aktiver Fenofibratspezies beträgt, die durch die Menge für den Patienten bereitgestellt wird, wenn dieser mindestens 1000 Kalorien aufgenommen hat, von denen 50 % von Fett stammen.

**[0252]** Während ein bevorzugtes Verfahren zur Herstellung von Mikroteilchen von Fenofibrat, die mit Phospholipid stabilisiert sind, ein Mikrofluidisierungsverfahren umfasst, können in dieser Erfindung auch andere Verfahren zur Herstellung von Mikroteilchen von Fenofibrat eingesetzt werden. Beispielsweise ist es möglich, Mikroteilchen von Fenofibrat, die mit Phospholipid stabilisiert sind, unter Verwendung eines Sonifizierungsverfahrens, unter Verwendung eines Mahlverfahrens, wie z.B. eines Medienmahlens, eines Strahlmahlens, eines Kugelmahlens, eines Reibmahlens und dergleichen, unter Verwendung eines Fällungsverfahrens, wie z.B. der Ausfällung eines Arzneistoffs aus einem Lösungsmittel, das mit Wasser mischbar ist, in der Gegenwart eines Phospholipids zur Bildung einer Suspension von Mikroteilchen, unter Verwendung eines Emulgierverfahrens, unter Verwendung eines Lösungsmittelverdampfungsverfahrens, wie z.B. eines Lösungsmittelsprühverfahrens, unter Verwendung eines Teilchenherstellungsverfahrens, bei dem ein verflüssigtes Gas eingesetzt wird, und unter Verwendung eines Teilchenherstellungsverfahrens, bei dem ein überkritisches Fluid eingesetzt wird, herzustellen. Mikroteilchen von Fenofibrat, die unter Verwendung dieser bekannten Verfahren hergestellt und mit einem Phospholipid stabilisiert worden sind, können mit einem Statin in der Gegenwart der Füllstoffe formuliert und als Dosierungsformen zur Verwendung in Patienten in der hier beschriebenen Weise hergestellt werden.

**[0253]** Die Erfindung wird zusätzlich im Zusammenhang mit den folgenden Beispielen veranschaulicht, welche die vorliegende Erfindung veranschaulichen sollen. Es sollte jedoch beachtet werden, dass die Erfindung nicht auf die spezifischen Details der Beispiele beschränkt ist.

#### Beispiel 1

**[0254]** Ein Gemisch aus 60 Teilen Lipoid E80 als oberflächenaktive Substanz und 200 Teilen eines schlecht wasserlöslichen Arzneistoffs, Fenofibrat, wird in 1440 Teilen 1 mM pH 8,0 ± 0,2 wässrigem Phosphatpuffer unter Verwendung eines ProScientific 400-Mischers mit hoher Scherung bei 2000 bis 3600 U/min und Umgebungstemperatur 30 min homogen dispergiert und dann während eines kontinuierlichen Mischens bei hoher Scherung bei 2500 bis 4000 U/min auf 95°C, d.h. 15°C über den Schmelzpunkt des Arzneistoffs, erwärmt. Die erwärmte Suspension wird dann für 10 Chargenvolumencyklen oder -durchgänge unter Verwendung eines Microfluidizer M110Y, der bei 3400 bis 3600 psi Überdruck, während er bei 85°C bis 99°C gehalten wird, betrieben wird, rezirkulierend homogenisiert, um ein erwärmtes Homogenisat zu bilden, das den Arzneistoff enthält. Nach 10 Durchgängen wird das erwärmte Homogenisat durch Hindurchschicken durch einen Wärmetauscher, der mit gekühltem Wasser bei 5°C bis 10°C gekühlt wird, abgekühlt, um ein vorübergehend stabiles gekühltes Homogenisat bereitzustellen. Dem gekühlten Homogenisat werden 10 bis 30 Teile Simvastatin zugesetzt und das gekühlte Homogenisat plus Statin wird für 10 bis 20 Chargenvolumencyklen oder -durchgänge unter Verwendung einer Microfluidics M110EH-Homogenisierungsvorrichtung, die bei 18000 psi Überdruck (Spitzenwert), während sie bei 4°C bis 13°C gehalten wird, betrieben wird, weiter homogenisiert. Die resultierende gekühlte Dispersion, die das Statin und kleine Teilchen, die Fenofibrat enthalten, mit einer Größe eines Durch-

messers von weniger als 1,0 Mikrometer umfasst, wird dann durch Gefrieren auf etwa -40°C getrocknet und unter Vakuum lyophilisiert, um eine Matrix aus getrockneten kleinen Teilchen zu erzeugen, die Fenofibrat und das Simvastatin enthalten.

#### Beispiel 2

**[0255]** Ein Gemisch aus 60 Teilen Lipoid E80 als oberflächenaktive Substanz und 200 Teilen eines schlecht wasserlöslichen Arzneistoffs, Fenofibrat, wird in 1440 Teilen 1 mM pH 8,0 ± 0,2 wässrigem Phosphatpuffer unter Verwendung eines ProScientific 400-Mischers mit hoher Scherung bei 2000 bis 3600 U/min und Umgebungstemperatur 30 min homogen dispergiert und dann während eines kontinuierlichen Mischens bei hoher Scherung bei 2500 bis 4000 U/min auf 95°C, d.h. 15°C über den Schmelzpunkt des Arzneistoffs, erwärmt. Die erwärmte Suspension wird dann für 10 Chargenvolumencyklen oder -durchgänge unter Verwendung eines Microfluidizer M110Y, der bei 3400 bis 3600 psi Überdruck, während er bei 85°C bis 99°C gehalten wird, betrieben wird, rezirkulierend homogenisiert, um ein erwärmtes Homogenisat zu bilden, das den Arzneistoff enthält. Nach 10 Durchgängen wird das erwärmte Homogenisat durch Hindurchschicken durch einen Wärmetauscher, der mit gekühltem Wasser bei 5°C bis 10°C gekühlt wird, abgekühlt, und das vorübergehend stabile gekühlte Homogenisat wird für 10 bis 20 Chargenvolumencyklen oder -durchgänge unter Verwendung einer Microfluidics M110EH-Homogenisierungsvorrichtung, die bei 18000 psi Überdruck (Spitzenwert), während sie bei 4°C bis 13°C gehalten wird, betrieben wird, weiter homogenisiert. Alternativ werden dem gekühlten Homogenisat vor der Mikrofluidisierung mit dem M110EH geeignete Mengen von Füllstoffen zugesetzt. Die resultierende gekühlte Dispersion, die kleine Teilchen, die Fenofibrat enthalten, mit einer Größe eines Durchmessers von weniger als 1,0 Mikrometer umfasst, wird dann durch Gefrieren auf etwa -40°C getrocknet und unter Vakuum lyophilisiert, um eine Matrix aus getrockneten kleinen Teilchen zu erzeugen, die Fenofibrat enthalten.

#### Beispiel 3

**[0256]** Ein Gemisch aus 60 Teilen Lipoid E80 als oberflächenaktive Substanz und 200 Teilen eines schlecht wasserlöslichen Arzneistoffs, Fenofibrat, wird in 1440 Teilen 1 mM pH 8,0 ± 0,2 wässrigem Phosphatpuffer unter Verwendung eines ProScientific 400-Mischers mit hoher Scherung bei 2000 bis 3600 U/min und Umgebungstemperatur 30 min homogen dispergiert und dann während eines kontinuierlichen Mischens bei hoher Scherung bei 2500 bis 4000 U/min auf 95°C, d.h. 15°C über den Schmelzpunkt des Arzneistoffs, erwärmt. Die erwärmte Suspension wird dann für 10 Chargenvolumencyklen oder -durchgänge unter Verwendung eines Microfluidizer M110Y, der bei 3400 bis 3600 psi Überdruck, während er bei 85°C bis 99°C gehalten wird, betrieben wird, rezirkulierend homogenisiert, um ein erwärmtes Homogenisat zu bilden, das den Arzneistoff enthält. Nach 10 Durchgängen wird das erwärmte Homogenisat durch Hindurchschicken durch einen Wärmetauscher, der mit gekühltem Wasser bei 5°C bis 10°C gekühlt wird, abgekühlt, und das vorübergehend stabile gekühlte Homogenisat wird für 10 bis 20 Chargenvolumencyklen oder -durchgänge unter Verwendung einer Microfluidics M110EH-Homogenisierungsvorrichtung, die bei 18000 psi Überdruck (Spitzenwert), während sie bei 4°C bis 13°C gehalten wird, betrieben wird, weiter homogenisiert. Der resultierenden gekühlten Dispersion werden 1 bis 2 Teile Cerivastatin zugesetzt, das in 10 Teilen von 10 mM wässrigem Phosphatpuffer, pH 8,0 gelöst ist. Die Suspension wird mit einem ProScientific 400-Mischer mit hoher Scherung bei 2000 bis 3000 U/min bei 5°C bis 15°C 15 min weiter gemischt. Die resultierende Suspension, die kleine Teilchen von Fenofibrat mit einer Größe eines Durchmessers von weniger als 1,0 Mikrometer und gelöstes Cerivastatin umfasst, wird dann durch Gefrieren auf etwa -40°C getrocknet und unter Vakuum lyophilisiert, um eine Matrix aus getrockneten kleinen Teilchen zu erzeugen, die Fenofibrat und Cerivastatin enthalten.

#### Beispiel 4

**[0257]** Ein Gemisch aus 60 Teilen Lipoid E80 als oberflächenaktive Substanz und 200 Teilen eines schlecht wasserlöslichen Arzneistoffs, Fenofibrat, wird in 1440 Teilen 1 mM pH 8,0 ± 0,2 wässrigem Phosphatpuffer unter Verwendung eines ProScientific 400-Mischers mit hoher Scherung bei 2000 bis 3600 U/min und Umgebungstemperatur 30 min homogen dispergiert und dann während eines kontinuierlichen Mischens bei hoher Scherung bei 2500 bis 4000 U/min auf 95°C, d.h. 15°C über den Schmelzpunkt des Arzneistoffs, erwärmt. Die erwärmte Suspension wird dann für 10 Chargenvolumencyklen oder -durchgänge unter Verwendung einer Microfluidizer M110Y-Homogenisierungsvorrichtung, die bei 3400 bis 3600 psi Überdruck, während sie bei 85°C gehalten wird, betrieben wird, rezirkulierend homogenisiert, um ein erwärmtes Homogenisat zu bilden, das den Arzneistoff enthält. Nach 10 Durchgängen wird das erwärmte Homogenisat durch Hindurchschicken durch einen Wärmetauscher, der mit Eiswasser gekühlt wird, abgekühlt, und dem vorübergehend stabilen gekühlten Homogenisat werden 10 bis 30 Teile Simvastatin zugesetzt, worauf für 10 bis 20 Chargenvolumencyklen oder -durchgänge unter Verwendung einer Microfluidics M110EH-Homogenisierungsvorrichtung, die bei 18000 psi

Überdruck (Spitzenwert), während sie bei 4°C bis 15°C gehalten wird, betrieben wird, weiter homogenisiert wird. Die resultierende gekühlte Dispersion, die kleine Teilchen, die den Arzneistoff enthalten, mit einer Größe eines Durchmessers von weniger als 1,0 Mikrometer umfasst, wird mit einer Lösung von 200 Teilen Saccharose plus 100 Teilen Sorbit als Füllstoffe in zusätzlichem wässrigen Träger behandelt und dann durch Gefrieren in flüssigem Stickstoff und Lyophilisieren unter Vakuum getrocknet, um eine Matrix aus getrockneten kleinen Teilchen zu erzeugen, die Fenofibrat und Simvastatin enthalten.

#### Beispiel 5

**[0258]** Ein Gemisch aus 60 Teilen Lipoid E80 als oberflächenaktive Substanz und 200 Teilen eines schlecht wasserlöslichen Arzneistoffs, Fenofibrat, wird in 1440 Teilen 1 mM pH 8,0 ± 0,2 wässrigem Phosphatpuffer unter Verwendung eines ProScientific 400-Mischers mit hoher Scherung bei 2000 bis 3600 U/min und Umgebungstemperatur 30 min homogen dispergiert und dann während eines kontinuierlichen Mischens bei hoher Scherung bei 2500 bis 4000 U/min auf 95°C, d.h. 15°C über den Schmelzpunkt des Arzneistoffs, erwärmt. Die erwärmte Suspension wird dann für 10 Chargenvolumenyklen oder -durchgänge unter Verwendung einer Microfluidizer M110Y-Homogenisierungsvorrichtung, die bei 3400 bis 3600 psi Überdruck, während sie bei 85°C gehalten wird, betrieben wird, rezirkulierend homogenisiert, um ein erwärmtes Homogenisat zu bilden, das den Arzneistoff enthält. Nach 10 Durchgängen wird das erwärmte Homogenisat durch Hindurchschicken durch einen Wärmetauscher, der mit Eiswasser gekühlt wird, abgekühlt, und das vorübergehend stabile gekühlte Homogenisat wird für 10 bis 20 Chargenvolumenyklen oder -durchgänge unter Verwendung einer Microfluidics M110EH-Homogenisierungsvorrichtung, die bei 18000 psi Überdruck (Spitzenwert), während sie bei 4°C bis 15°C gehalten wird, betrieben wird, weiter homogenisiert. Der resultierenden gekühlten Dispersion werden 1 bis 2 Teile Cerivastatin zugesetzt, das in 10 Teilen von 10 mM wässrigem Phosphatpuffer, pH 8,0 gelöst ist. Die Suspension wird mit einem ProScientific 44-Mischer mit hoher Scherung bei 2000 bis 3000 U/min bei 5°C bis 15°C 15 min weiter gemischt. Die resultierende Suspension, die kleine Teilchen von Fenofibrat mit einer Größe eines Durchmessers von weniger als 1,0 Mikrometer und gelöstes Cerivastatin umfasst, wird mit einer Lösung von 200 Teilen Saccharose plus 100 Teilen Sorbit als Füllstoffe in zusätzlichem wässrigen Träger behandelt und dann durch Gefrieren in flüssigem Stickstoff und Lyophilisieren unter Vakuum getrocknet, um eine Matrix aus getrockneten kleinen Teilchen zu erzeugen, die Fenofibrat und Cerivastatin enthalten.

#### Patentansprüche

1. Dosierungsform einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine Kombination aus einem Statin und Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, umfasst, wobei die Dosierungsform für einen Patienten im nüchternen Zustand, der einer Behandlung durch das Statin und Fenofibrat bedarf, eine therapeutisch wirksame Dosis des Statins und eine therapeutisch wirksame Menge einer aktiven Fenofibratspezies bereitstellt, welche mindestens 80 % der Menge an aktiver Fenofibratspezies beträgt, die durch die Menge für den Patienten bereitgestellt wird, wenn dieser eine Fett-enthaltende Mahlzeit aufgenommen hat.
2. Dosierungsform einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine Kombination aus einem Statin, einem Kohlenhydratfüllstoff und Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, umfasst, wobei die Dosierungsform für einen Patienten im nüchternen Zustand, der einer Behandlung durch das Statin und Fenofibrat bedarf, eine therapeutisch wirksame Dosis des Statins und eine therapeutisch wirksame Menge einer aktiven Fenofibratspezies bereitstellt, welche mindestens 80 % der Menge an aktiver Fenofibratspezies beträgt, die durch die Menge für den Patienten bereitgestellt wird, wenn dieser eine Fett-enthaltende Mahlzeit aufgenommen hat.
3. Kapsel- oder Tablettendosierungsform zur oralen Verabreichung, die eine pharmazeutisch wirksame Menge einer Zusammensetzung, die ein Statin und Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch ein Phospholipid-Stabilisierungsmittel stabilisiert sind, enthält, einen Zucker und gegebenenfalls einen von Kohlenhydrat abgeleiteten Alkohol umfasst, wobei die Menge der Dosierungsform eine therapeutisch wirksame Dosis des Statins und eine therapeutisch wirksame Konzentration aktiver Fibratspezies in dem Blut eines Patienten in einem nüchternen Zustand bereitstellt, die sich um weniger als 20 % von der Konzentration der aktiven Fibratspezies unterscheidet, die der Patient in einem Zustand nach der Nahrungsaufnahme erhält.
4. Dosierungsform nach Anspruch 1 oder 2, bei der die Mikroteilchen in der Gegenwart einer oberflächenaktiven Phospholipidsubstanz hergestellt worden sind.
5. Dosierungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei der das Statin in der Form von Mikroteilchen vor-

liegt oder ein Bestandteil von Mikroteilchen ist.

6. Dosierungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei der das Statin in der Form von Mikroteilchen vorliegt, die durch eine oder mehrere oberflächenaktive Substanz(en) stabilisiert sind, oder ein Bestandteil von Mikroteilchen ist, die durch eine oder mehrere oberflächenaktive Substanz(en) stabilisiert sind.

7. Dosierungsform nach Anspruch 6, bei der die oberflächenaktive Substanz ein Phospholipid umfasst.

8. Dosierungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei der das Statin aus der Gruppe bestehend aus Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Fluvastatin, Itavastatin und Cerivastatin ausgewählt ist.

9. Dosierungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei der das Statin im Bereich von etwa 0,2 mg bis etwa 100 mg vorliegt.

10. Dosierungsform nach Anspruch 1 oder 2, bei der das Fenofibrat ein Feststoff ist.

11. Dosierungsform nach Anspruch 1 oder 2, bei der das Fenofibrat kristallin ist.

12. Dosierungsform nach Anspruch 1 oder 2, bei der die Mikroteilchen eine volumengemittelte mittlere Größe von weniger als etwa 5 µm aufweisen.

13. Dosierungsform nach Anspruch 1 oder 2, die ein Gewicht an Fenofibrat im Bereich von etwa 40 mg bis etwa 300 mg enthält.

14. Dosierungsform nach Anspruch 1 oder 2, bei der die oberflächenaktive Phospholipidsubstanz aus der Gruppe bestehend aus Lipoid E80, Lipoid EPC, Lipoid SPC, DMPG, Phospholipon 100H, einem hydrierten Sojabohnen-Phosphatidylcholin, Phospholipon 90H, Lipoid SPC-3, einem Phospholipid aus Ei, einem gereinigten Phospholipid aus Ei und Gemischen davon ausgewählt ist.

15. Verfahren zur Herstellung einer Dosierungsform nach Anspruch 1, umfassend die Schritte:

(a) Mischen eines Gemischs von Fenofibrat und einer Phospholipidsubstanz bei hoher Scherung in einem wässrigen Träger in der Abwesenheit eines organischen Lösungsmittels innerhalb eines ersten Temperaturbereichs bei dem oder oberhalb des Schmelzpunkt(s) von Fenofibrat zur Bildung einer erwärmteten Suspension, worin Fenofibrat geschmolzen ist;

(b) Homogenisieren der erwärmteten Suspension in einem ersten Druckbereich und innerhalb des ersten Temperaturbereichs zur Bildung eines erwärmteten Homogenisats, das Fenofibrat enthält;

(c) Abkühlen des erwärmteten Homogenisats auf einen zweiten Temperaturbereich unterhalb der Schmelztemperatur von Fenofibrat zur Bildung eines vorübergehend stabilen, gekühlten Homogenisats, das Fenofibrat enthält;

(d) Anwenden eines Teilchen-stabilisierenden energetischen Prozesses auf das gekühlte Homogenisat innerhalb eines zweiten Temperaturbereichs unterhalb der Schmelztemperatur von Fenofibrat und in einem zweiten Druckbereich zur Bildung einer gekühlten Dispersion kleiner Teilchen, die Fenofibrat enthalten, und

(e) Trocknen der gekühlten Dispersion zur Bildung getrockneter kleiner Teilchen, die Fenofibrat enthalten, wobei das Verfahren ferner den Schritt des Zugebens eines Statins in einem der Schritte (a) bis (d) umfasst.

16. Verfahren nach Anspruch 15, das ferner das Zugeben von einem oder mehreren Füllstoff(en) in einem der Schritte (a) bis (d) umfasst.

17. Verfahren nach Anspruch 16, bei dem der Füllstoff aus der Gruppe bestehend aus einem Monosaccharid, einem Disaccharid, einem Trisaccharid, Saccharose, Raffinose, Lactose, Mannit, Sorbit, Trehalose, Glycerin, Dextrose, Fructose, einem Zucker, einer Pentose, einer Hexose, Xylit und Gemischen davon ausgewählt ist.

18. Verfahren nach Anspruch 15, bei dem der erste Temperaturbereich von dem Schmelzpunkt von Fenofibrat bis etwa 20°C über dem Schmelzpunkt von Fenofibrat reicht.

19. Verfahren nach Anspruch 15, bei dem der zweite Temperaturbereich von etwa 4°C bis etwa 40°C reicht und Fenofibrat nicht geschmolzen ist.

20. Verfahren nach Anspruch 15, bei dem der wässrige Träger aus der Gruppe bestehend aus Wasser, sterilem Wasser, Wasser zur Injektion und Phosphat-gepuffertem Wasser mit einem pH-Wert von etwa 4 bis etwa 10 ausgewählt ist.

21. Verfahren nach Anspruch 15, bei dem der wässrige Träger Phosphat-gepuffertes Wasser mit einem pH-Wert von etwa 7 bis etwa 9 ist.

22. Verfahren nach Anspruch 15, bei dem der erste Druckbereich bei etwa 13,8 bis etwa 206,8 MPa (etwa 2000 bis etwa 30000 psi) liegt.

23. Verfahren nach Anspruch 15, bei dem der zweite Druckbereich bei etwa 124,1 bis etwa 34,5 MPa (etwa 18000 bis etwa 5000 psi) liegt.

24. Verfahren nach Anspruch 15, bei dem die kleinen Teilchen eine Größe im Bereich von etwa 0,05 bis etwa 2 µm aufweisen.

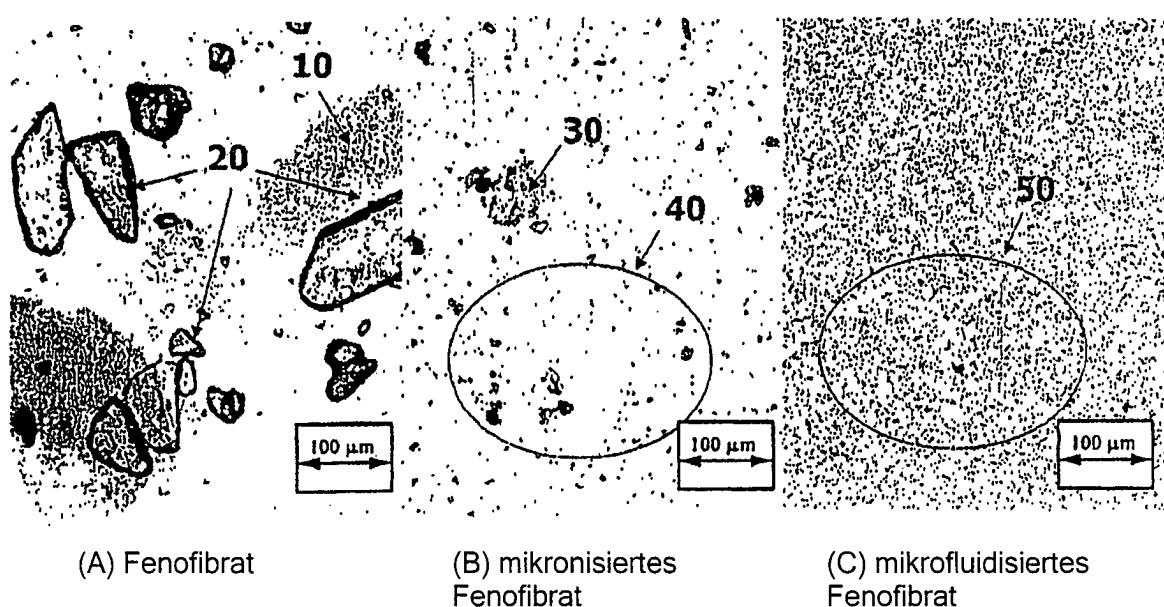
25. Dosierungsform oder Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der bzw. dem die oberflächenaktive Phospholipidsubstanz aus der Gruppe bestehend aus gesättigten Phospholipiden, ungesättigten Phospholipiden, natürlichen Phospholipiden, synthetischen Phospholipiden, halbsynthetischen Phospholipiden und Gemischen davon ausgewählt ist.

26. Verwendung eines Statins und von Mikroteilchen von Fenofibrat, die durch eine oberflächenaktive Phospholipidsubstanz stabilisiert sind, bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Dyslipidämie und einer Dyslipoproteinämie.

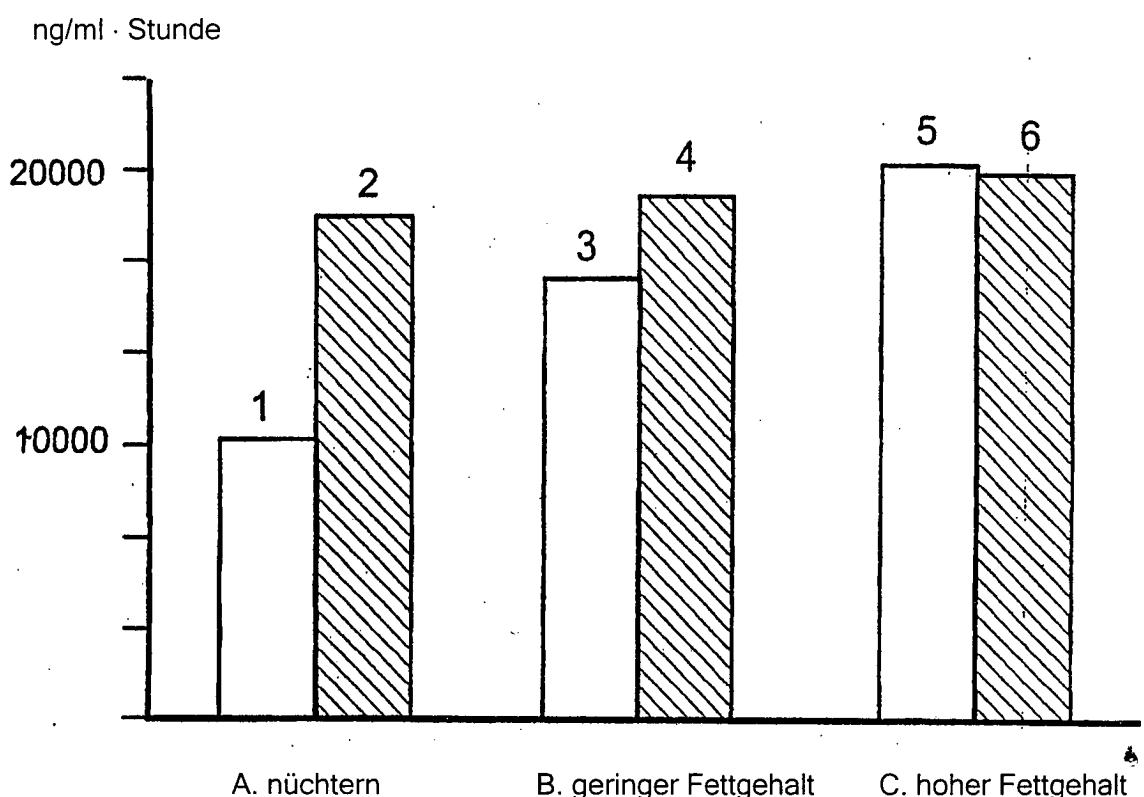
27. Verwendung nach Anspruch 26, bei der die Dyslipidämie Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie oder Kombinationen davon umfasst.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



**Fig. 1** Vergleich von mikrofluidisiertem Fenofibrat mit mikronisiertem Fenofibrat und Fenofibrat mittels optischer Mikroskopie.

**Fig. 2**

Vergleich der oralen Bioverfügbarkeit von Phospholipid-stabilisierten Mikroteilchen von Fenofibrat im Vergleich zu mikronisiertem Fenofibrat unter nüchternen Bedingungen, Bedingungen der Aufnahme von Nahrung mit geringem Fettgehalt und Bedingungen der Aufnahme von Nahrung mit hohem Fettgehalt.