

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成20年7月3日(2008.7.3)

【公表番号】特表2004-523552(P2004-523552A)

【公表日】平成16年8月5日(2004.8.5)

【年通号数】公開・登録公報2004-030

【出願番号】特願2002-567269(P2002-567269)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/32 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 31/216 (2006.01)

A 6 1 K 31/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/366 (2006.01)

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 K 31/4418 (2006.01)

A 6 1 K 31/505 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/32

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 31/216

A 6 1 K 31/22

A 6 1 K 31/366

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/4418

A 6 1 K 31/505

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/26

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 3/06

【手続補正書】

【提出日】平成20年4月16日(2008.4.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

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

【請求項 2】

スタチンが、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンおよびセリバスタチンからなる群より選択される、請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載の剤形の調製方法であって、以下の工程：

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

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

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

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

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

を含む方法。

【請求項 4】

さらに、工程 (a) ~ (d) のいずれかでスタチンを加える工程を含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

さらに、工程 (a) ~ (d) のいずれかで 1 種以上の増量剤を添加することを含む、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 6】

第 1 の温度範囲が、フェノフィブラートの融点からフェノフィブラートの融点の 20 以上までである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 7】

第 2 の温度範囲が 4 ~ 40 であり、フェノフィブラートが溶融していない、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 8】

脂質異常症およびリポタンパク異常症の治療のための薬剤の製造における、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との組合わせの使用であって、該組合せを含む医薬組成物の剤形が、患者に、治療的に有効な用量のスタチンと、治療的に有効な分量のフェノフィブラート活性種とを提供し、絶食時の前記患者へのフェノフィブラート活性種の該分量が、脂肪含有食を摂食時の前記患者への前記量により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の少なくとも 80 % である、前記の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0248

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0248】

実施例 5

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

【本発明の態様】

【1】

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

【2】

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

【3】

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

【4】

スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子と

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

[5]

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

[6]

スタチンが水溶性である、1～4のいずれかに記載の剤形。

[7]

スタチンが水不溶性または水難溶性である、1～4のいずれかに記載の剤形。

[8]

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

[9]

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

[10]

表面活性物質がリン脂質を含んでなる、9に記載の剤形。

[11]

スタチンが、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンおよびセリバスタチンからなる群より選択される、1～4のいずれかに記載の剤形。

[12]

スタチンがロバスタチンである、1～4のいずれかに記載の剤形。

[13]

ロバスタチンが2mg～50mgの範囲で存在する、12に記載の剤形。

[14]

スタチンがプラバスタチンである、1～4のいずれかに記載の剤形。

[15]

プラバスタチンが2mg～50mgの範囲で存在する、14に記載の剤形。

[16]

スタチンがシンバスタチンである、1～4のいずれかに記載の剤形。

[17]

シンバスタチンが2mg～100mgの範囲で存在する、16に記載の剤形。

[18]

スタチンがアトルバスタチンである、1～4のいずれかに記載の剤形。

[19]

アトルバスタチンが2mg～100mgの範囲で存在する、18に記載の剤形。

[20]

スタチンがロスバスタチンである、1～4のいずれかに記載の剤形。

[21]

ロスバスタチンが2mg～100mgの範囲で存在する、20に記載の剤形。

[22]

スタチンがフルバスタチンである、1～4のいずれかに記載の剤形。

[23]

フルバスタチンが2mg～50mgの範囲で存在する、22に記載の剤形。

[24]

スタチンがイタバスタチンである、1～4のいずれかに記載の剤形。

[2 5]

イタバスタチンが0.2mg～100mgの範囲で存在する、24に記載の剤形。

[2 6]

スタチンがセリバスタチンである、1～4のいずれかに記載の剤形。

[2 7]

セリバスタチンが0.05mg～2mgの範囲で存在する、26に記載の剤形。

[2 8]

フェノフィブラートが固体である、1～4のいずれかに記載の剤形。

[2 9]

フェノフィブラートが結晶質である、1～4のいずれかに記載の剤形。

[3 0]

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

。

[3 1]

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

。

[3 2]

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

。

[3 3]

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

。

[3 4]

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

。

[3 5]

微粒子が0.5μmより小さな体積加重平均サイズを有する、1～4のいずれかに記載の剤形。

[3 6]

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

[3 7]

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

[3 8]

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

[3 9]

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

[4 0]

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

[4 1]

さらに、単糖類、二糖類、三糖類、スクロース、ラフィノース、ラクトース、マンニトール

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

[４ ２]

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

[４ ３]

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

[４ ４]

リン脂質表面活性物質が、L i p o i d E 8 0、L i p o i d E P C、L i p o i d S P C、D M P G、P h o s p h o l i p o n 1 0 0 H、水素化大豆ホスファチジルコリン、P h o s p h o l i p o n 9 0 H、L i p o i d S P C - 3、卵リン脂質、精製卵リン脂質、およびそれらの混合物からなる群より選択される、１～４のいずれかに記載の剤形。

[４ ５]

カプセルを含んでなる、１～４のいずれかに記載の剤形。

[４ ６]

錠剤を含んでなる、１～４のいずれかに記載の剤形。

[４ ７]

水または飲料中に分散しうる粉末を含んでなる、１～４のいずれかに記載の剤形。

[４ ８]

さらに増量剤を含んでなる、１～４のいずれかに記載の剤形。

[４ ９]

１～４のいずれかに記載の剤形の調製方法であって、以下の工程：

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

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

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

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

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

を含んでなる方法。

[５ ０]

さらに、工程 (a) ～ (d) のいずれかでスタチンを加える工程を含んでなる、４ ９ に記載の方法。

[５ １]

スタチンが水溶性である、５ ０ に記載の方法。

[５ ２]

スタチンが水不溶性または水難溶である、５ ０ に記載の方法。

[５ ３]

さらに、工程 (a) ～ (d) のいずれかで１種以上の増量剤を添加することを含んでなる、５ ０ に記載の方法。

[５ ４]

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

[5 5]

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

[5 6]

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

[5 7]

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

[5 8]

リン脂質物質が、L i p o i d E 8 0、L i p o i d E P C、L i p o i d S P C、D M P G、P h o s p h o l i p o n 1 0 0 H、L i p o i d S P C - 3、卵リン脂質、精製卵リン脂質、およびそれらの混合物からなる群より選択される、49に記載の方法。

。

[5 9]

リン脂質物質がL i p o i d E 8 0である、49に記載の方法。

[6 0]

第1の温度範囲が、フェノフィブラートの融点からフェノフィブラートの融点の20℃以上までである、49に記載の方法。

[6 1]

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

[6 2]

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

[6 3]

水性担体が、7～9のpHを有するリン酸緩衝水である、49に記載の方法。

[6 4]

第1の圧力範囲が2000～30000psiである、49に記載の方法。

[6 5]

第2の圧力範囲が18000～5000psiである、49に記載の方法。

[6 6]

小粒子が、0.05～2μmの範囲にあるサイズを有する、49に記載の方法。

[6 7]

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

[6 8]

患者における脂質異常症およびリポタンパク異常症の処置方法であって、前記患者に、スタチンと、リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラート微粒子との

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

[6 9]

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

[7 0]

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

[7 1]

投与が1日1回である、67～70に記載の処置方法。

[7 2]

投与が1日2回である、67～70に記載の処置方法。

[7 3]

投与が1日3～5回である、67～70に記載の処置方法。

[7 4]

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

[7 5]

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

[7 6]

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

[7 7]

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

により提供されるフェノフィブラート活性種の分量の少なくとも 80 % である、前記剤形。

[78]

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

[79]

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

[80]

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

[81]

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

[82]

スタチンが水溶性である、77 ~ 80 のいずれかに記載の剤形。

[83]

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

[84]

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

[85]

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

[86]

表面活性物質がリン脂質を含んでなる、85 に記載の剤形。

[87]

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

[88]

スタチンがロバスタチンである、77 ~ 80 のいずれかに記載の剤形。

[89]

ロバスタチンが 2 mg ~ 50 mg の範囲で存在する、88 に記載の剤形。

[90]

スタチンがプラバスタチンである、77～80のいずれかに記載の剤形。

[9 1]

プラバスタチンが2 mg～50 mgの範囲で存在する、90に記載の剤形。

[9 2]

スタチンがシンバスタチンである、77～80のいずれかに記載の剤形。

[9 3]

シンバスタチンが2 mg～100 mgの範囲で存在する、92に記載の剤形。

[9 4]

スタチンがアトルバスタチンである、77～80のいずれかに記載の剤形。

[9 5]

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

[9 6]

スタチンがロスバスタチンである、77～80のいずれかに記載の剤形。

[9 7]

ロスバスタチンが2 mg～100 mgの範囲で存在する、96に記載の剤形。

[9 8]

スタチンがフルバスタチンである、77～80のいずれかに記載の剤形。

[9 9]

フルバスタチンが2 mg～50 mgの範囲で存在する、98に記載の剤形。

[1 0 0]

スタチンがイタバスタチンである、77～80のいずれかに記載の剤形。

[1 0 1]

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

[1 0 2]

スタチンがセリバスタチンである、77～80のいずれかに記載の剤形。

[1 0 3]

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

[1 0 4]

フェノフィブラートが固体である、77～80のいずれかに記載の剤形。

[1 0 5]

フェノフィブラートが結晶質である、77～80のいずれかに記載の剤形。

[1 0 6]

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

[1 0 7]

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

[1 0 8]

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

[1 0 9]

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

[1 1 0]

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

[1 1 1]

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

[1 1 2]

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

[1 1 3]

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

[1 1 4]

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

[1 1 5]

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

[1 1 6]

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

[1 1 7]

炭水化物が糖である、77～80のいずれかに記載の剤形。

[1 1 8]

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

[1 1 9]

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

[1 2 0]

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

[1 2 1]

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

[1 2 2]

カプセルを含んでなる、77～80のいずれかに記載の剤形。

[1 2 3]

錠剤を含んでなる、77～80のいずれかに記載の剤形。

[1 2 4]

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

[1 2 5]

77～80のいずれかに記載の剤形の調製方法であって、以下の工程：

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

(b) 前記加熱懸濁液を、第1の圧力範囲において前記第1の温度範囲内で均質化して、

フェノフィブラートを含有する加熱ホモジネートを形成させ；

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

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

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

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

[1 2 6]

スタチンが水溶性である、1 2 5 に記載の方法。

[1 2 7]

スタチンが水不溶性または水難溶性である、1 2 5 に記載の方法。

[1 2 8]

さらに、工程 (a) ~ (e) のいずれかで他の増量剤を添加することを含んでなる、1 2 5 に記載の方法。

[1 2 9]

炭水化物が糖である、1 2 5 に記載の方法。

[1 3 0]

炭水化物が、単糖類、二糖類、三糖類、スクロース、ラフィノース、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、トレハロース、グリセロール、デキストロース、フルクトース、糖、ペントース、ヘキソース、キシリトールおよびそれらの混合物からなる群より選択される、1 2 5 に記載の方法。

[1 3 1]

増量剤が、トレハロース、スクロース、ラフィノース、ソルビトールおよびそれらの混合物からなる群より選択される、1 2 5 に記載の方法。

[1 3 2]

リン脂質表面活性物質により安定化されているフェノフィブラートを含有する乾燥小粒子をスタチンとブレンドすることを含んでなる方法により調製される、7 7 ~ 8 0 のいずれかに記載の剤形。

[1 3 3]

さらに、1 種以上の医薬的に許容しうる賦形剤を含んでなる、7 7 ~ 8 0 のいずれかに記載の剤形。

[1 3 4]

リン脂質物質が、L i p o i d E 8 0、L i p o i d E P C、L i p o i d S P C、D M P G、P h o s p h o l i p o n 1 0 0 H、L i p o i d S P C - 3、卵リン脂質、精製卵リン脂質、およびそれらの混合物からなる群より選択される、1 2 5 に記載の方法。

[1 3 5]

リン脂質物質が L i p o i d E 8 0 である、1 2 5 に記載の方法。

[1 3 6]

第 1 の温度範囲が、フェノフィブラートの融点からフェノフィブラートの融点の 2 0 上までである、1 2 5 に記載の方法。

[1 3 7]

第 2 の温度範囲が 4 ~ 4 0 であり、フェノフィブラートが溶融していない、1 2 5 に記載の方法。

[1 3 8]

水性担体が、水、滅菌水、注射用蒸留水、および 4 ~ 1 0 の p H を有するリン酸緩衝水が

らなる群より選択される、１２５に記載の方法。

[１３９]

水性担体が、７～９のｐＨを有するリン酸緩衝水である、１２５に記載の方法。

[１４０]

第１の圧力範囲が２０００～３００００ｐｓｉである、１２５に記載の方法。

[１４１]

第２の圧力範囲が１８０００～５００００ｐｓｉである、１２５に記載の方法。

[１４２]

小粒子が、０．０５～２μｍの範囲にあるサイズを有する、１２５に記載の方法。

[１４３]

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

[１４４]

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

[１４５]

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

[１４６]

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

[１４７]

投与が１日１回である、１４３～１４６に記載の処置方法。

[１４８]

投与が１日２回である、１４３～１４６に記載の処置方法。

[1 4 9]

投与が１日３～５回である、１４３～１４６に記載の処置方法。

[1 5 0]

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

[1 5 1]

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

[1 5 2]

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