

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

21. EXPEDIENTE No.

09-700

54. TITULO

FORMULACIONES DE AGENTE ACTIVO METODOS DE FABRICACION Y

METODOS DE USO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 9/16

71. SOLICITANTE

MUTUAL PHARMACEUTICAL COMPANY INC.

DOMICILIO

PHILADELPHIA? PENNSYLVANIA ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO

D LIA MARIA RODRIGUEZ D ALEMAN

22. BOGOTÁ, D. C.,

ENERO 3, 2009



No. 09-000700- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 14:45:38
Tra. 11 PATENTEYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONAL
Folios: 219

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE REGISTRO DE:

1

☒ **Patente de Invención** ☐ **Patente Modelo de Utilidad.**

☒ **Capítulo I** ☐ **Capítulo II**

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **MUTUAL PHARMACEUTICAL
COMPANY, INC.**
Dirección: 1100 Orthodox Street, Philadelphia,
PA 19124 Estados Unidos de América
Nacionalidad o domicilio: Philadelphia,
Pennsylvania, Estados Unidos de América
Lugar de Constitución: Pennsylvania, Estados
Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN**
Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá
D.C., Colombia
Teléfono: 6181088 Fax: 6350824
E. Mail: info@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT: ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
NÚMERO: 41.654.882
TP: 20824 CSJ

4

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: **VER LISTA ANEXA**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2007/014818** Fecha **Junio 26 de 2007**

Publicación Internacional No. **WO 2008/002568 A2** Fecha **Enero 3, 2008**

6 **Título (54) FORMULACIONES DE AGENTE ACTIVO, MÉTODOS DE FABRICACIÓN, Y
MÉTODOS DE USO** (Ver folio 220)

7 **Clasificación Internacional (51) A61K 9/16, A61K 9/14, A61K 31/216**

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos

(32) Fecha

Junio 26, 2006

(31) Número de Solicitud

60/805,823

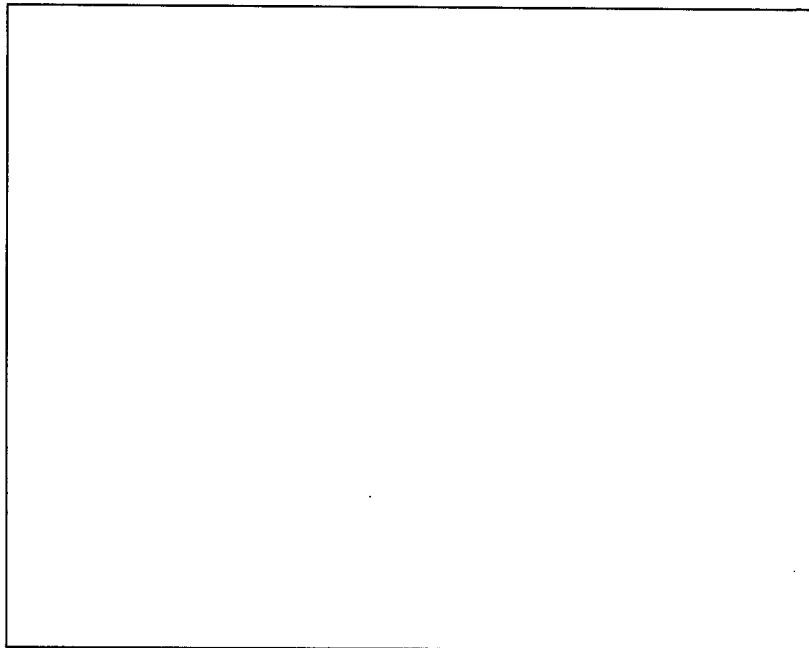
9 **Comprobante de pago No. 08-98,811 y 08-96,177 de 18 y 12 de diciembre de 2008
respectivamente.**

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuese el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de examen preliminar (IPER)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros: Pct Request, Opinión escrita

11 FIGURA CARACTERISTICA



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE : DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 98,811
FECHA : DICIEMBRE 18 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000700- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 14:45:38 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 219

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	95150613	18/12/2008	64,440,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	420,000.00
		TOTAL :	\$ 420,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2
P-2087

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 96,177
FECHA : DICIEMBRE 12 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000700- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 14:45:38 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 219

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE NODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	97803484	11/12/2008	54,925,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	120,000.00
		TOTAL :	\$ 120,000.00

SON: CIENTO VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Q,

INVENTORES

1.) **ARNOLD**, Kristen,
104 Rice Drive, Morrisville, PA 19067, Estados Unidos de América

2.) **FENG**, Hengsheng,
1 Forage Lane, Cherry Hill, NJ 08003, Estados Unidos de América

3.) **NIELSEN**, Kurt, R.
9 Feldspar Drive, Chadds Ford, PA 19317, Estados Unidos de América

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 January 2008 (03.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/002568 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/216 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

FENG, Hengsheng [CN/US]; 1 Forage Lane, Cherry Hill, NJ 08003 (US). NIELSEN, Kurt, R. [US/US]; 9 Feldspar Drive, Chadds Ford, PA 19317 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2007/014818

(74) Agent: REIMER, Leah, M.; Cantor Colburn LLP, 55 Griffin Road South, Bloomfield, CT 06002 (US).

(22) International Filing Date: 26 June 2007 (26.06.2007)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/805,823 26 June 2006 (26.06.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): MUTUAL PHARMACEUTICAL COMPANY, INC. [US/US]; 1100 Orthodox Street, Philadelphia, PA 19124 (US).

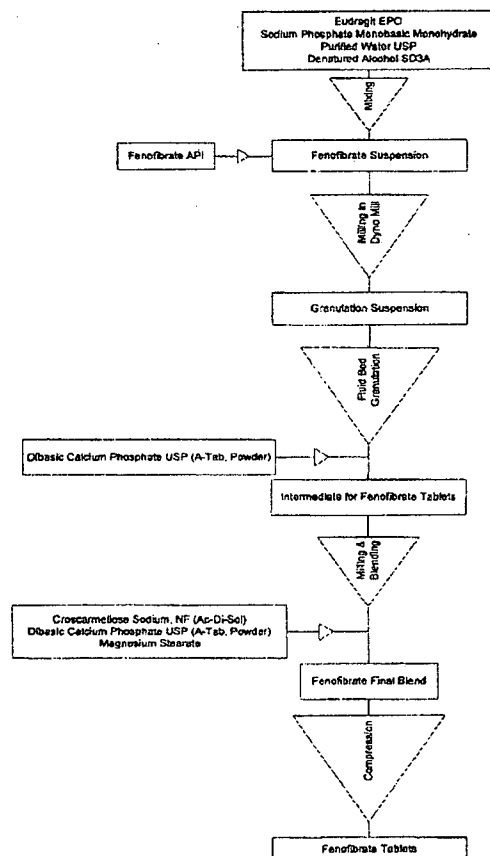
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ARNOLD, Kristen [US/US]; 104 Rice Drive, Morrisville, PA 19067 (US).

[Continued on next page]

(54) Title: ACTIVE AGENT FORMULATIONS, METHODS OF MAKING, AND METHODS OF USE



(57) Abstract: Active agent compositions comprising active agent particles having an effective average particle size of less than 2000 nm, wherein the compositions comprise a particle sequestrant are disclosed. Compositions having an effective average particle size of less than 2000 nm, wherein the compositions comprise no added surfactants, phospholipids, or combinations thereof, are also disclosed. In some embodiments, the active agent is fenofibrate. In other embodiments, the fenofibrate compositions are in a treatment form that is bioequivalent to TriCor® 145 mg or 48 mg.

WO 2008/002568 A2



FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:

- *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

ACTIVE AGENT FORMULATIONS, METHODS OF MAKING, AND METHODS OF USE

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATION

This application claims priority from U.S. Provisional Application Ser. No. 60/805,823 filed June 26, 2006, which is hereby incorporated by reference in its entirety.

BACKGROUND

[0001] Bioavailability means the extent and/or rate at which an active agent is absorbed into a living system, or is made available at the site of physiological activity. Many factors can affect bioavailability including the dosage form and various properties of the active agent and/or dosage form, e.g., dissolution rate of the active agent. Poor bioavailability is a significant problem encountered in the development of pharmaceutical compositions, particularly those containing an active agent that is poorly soluble in water. Poorly water-soluble active agents can be eliminated from the gastrointestinal tract before being absorbed into the circulation. It is known that the rate of dissolution of a particulate active agent can increase with increasing surface area, i.e., decreasing particle size.

[0002] Fenofibrate is an example of an active pharmaceutical agent with poor water solubility. Fenofibrate, 2-[4-(4-chlorobenzoyl) phenoxy]-2- methyl-propanoic acid, 1-methylethyl ester, is used in the treatment of endogenous hyperlipidaemias, hypercholesterolaemias, and hypertriglyceridaemias in adults. The preparation of fenofibrate is disclosed in U.S. Pat. No. 4,058,552. Fenofibric acid, the active metabolite of fenofibrate, produces reductions in total cholesterol, LDL cholesterol, apolipoprotein B, total triglycerides and triglyceride rich lipoprotein (VLDL) in treated patients. Also, treatment with fenofibrate results in increases in high-density lipoprotein (HDL) and apoproteins apoAI and apoAII. Prolonged treatment with fenofibrate at the rate of about 300 to about 400 mg per day makes it possible to obtain a reduction in total cholesterol of about 20 to about 25%, and a reduction in the levels of triglycerides of about 40 to about 50%.

[0003] The poor water solubility of fenofibrate can limit its absorption in the gastrointestinal (GI) tract. To remedy this problem, research groups have tried a multitude of strategies including, for example, micronized fenofibrate formulations, the combination of fenofibrate and vitamin E, the use of diethylene glycol monoethyl ether (DGME) as solubilizer, and the combination of fenofibrate with one or more polyglycolized glycerides. Another approach has been to employ nanoparticulate fenofibrate. The pharmacokinetics parameters for nanoparticulate fenofibrate formulations, commercially available from Abbott as TriCor® 145 mg and 48 mg, are reportedly not significantly affected by the fed or fasting state of the subject.

[0004] The present invention addresses the need for improved fenofibrate compositions, particularly treatment forms comprising compositions that are bioequivalent to the currently marketed dosage forms.

SUMMARY

[0005] In one embodiment, a fenofibrate composition comprises fenofibrate nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, wherein the composition comprises a particle sequestrant.

[0006] In another embodiment, a fenofibrate composition comprises fenofibrate nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, wherein the composition comprises a particle sequestrant, wherein the composition exhibits a ratio of a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of the composition administered in a non-fasted state to a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of the composition administered in a fasted state of within about 0.80 to about 1.25, and a ratio of a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of the composition administered in a non-fasted state to a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of the composition administered in a fasted state of within about 0.80 to about 1.25.

[0007] In yet another embodiment, a fenofibrate composition comprises fenofibrate nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, wherein the composition comprises a particle sequestrant, and wherein the composition has less than a

25% difference in both the $AUC_{0-\infty}$ and the C_{max} when measured under fasted compared to non-fasted conditions.

[0008] In another embodiment, a composition comprises fenofibrate nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, wherein the composition comprises a particle sequestrant, and wherein the AUC_{0-t} is within a lower confidence interval limit of 80% and an upper confidence interval limit of 125% of 144652 hr*ng/ml, the $AUC_{0-\infty}$ is within a lower confidence interval limit of 80% and an upper confidence interval limit of 125% of 167445 hr*ng/ml, and the C_{max} is within a lower confidence interval limit of 80% and an upper confidence interval limit of 125% of 10485 ng/ml.

[0009] In one aspect, a fenofibrate composition comprises fenofibrate nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, wherein the composition comprises no added surfactants, phospholipids, or a combination thereof, and wherein the composition exhibits a ratio of a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of the composition to a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of a reference drug of within about 0.80 to about 1.25 and a ratio of a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of the composition to a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of a reference drug of within about 0.80 to about 1.25; wherein the reference drug is the reference drug product of NDA #021656.

[0010] In another aspect, a fenofibrate composition comprises fenofibrate nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, wherein the composition comprises no added surfactants, phospholipids, or a combination thereof, and wherein the composition comprises a particle sequestrant, wherein the composition exhibits a ratio of a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of the composition administered in a non-fasted state to a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of the composition administered in a fasted state of within about 0.80 to about 1.25, and a ratio of a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of the composition administered in a non-fasted state to a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of the composition administered in a fasted state of within about 0.80 to about 1.25.

[0011] In another aspect, a fenofibrate composition comprises fenofibrate nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, wherein the composition comprises no added surfactants, phospholipids, or a combination thereof, and wherein the composition has less than a 25% difference in $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} when measured under fasted compared to non-fasted conditions.

[0012] In yet another aspect, a fenofibrate composition comprises fenofibrate nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, wherein the composition comprises no added surfactants, phospholipids, or a combination thereof, and wherein the AUC_{0-t} is within a lower confidence interval limit of 80% and an upper confidence interval limit of 125% of 144652 hr*ng/ml, the $AUC_{0-\infty}$ is within a lower confidence interval limit of 80% and an upper confidence interval limit of 125% of 167445 hr*ng/ml, and the C_{max} is within a lower confidence interval limit of 80% and an upper confidence interval limit of 125% of 10485 ng/ml.

[0013] In another embodiment, an active agent composition comprises active agent particles having an effective average particle size of less than 2000 nm, wherein the active agent nanoparticles and a particle sequestrant are disposed on an inert core particle, and wherein the particle sequestrant is a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units.

[0014] In another embodiment, an active agent composition comprises active agent nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, wherein the active agent nanoparticles and a particle sequestrant are disposed on an inert core particle, wherein the composition comprises no surfactants or phospholipids, and wherein the active agent composition redisperses in a biorelevant medium.

[0015] In another embodiment, an active agent composition comprises active agent nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, wherein the active agent nanoparticles and a particle sequestrant are disposed on an inert core particle, and wherein the particle sequestrant is a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units, wherein the composition is bioequivalent under fasted and non-fasted conditions, wherein the composition exhibits a

ratio of a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of the composition administered in a non-fasted state to a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of the composition administered in a fasted state of within about 0.80 to about 1.25, and a ratio of a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of the composition administered in a non-fasted state to a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of the composition administered in a fasted state of within about 0.80 to about 1.25.

[0016] In another embodiment, a method of improving the bioavailability of an active agent comprises administering an active agent dosage form, the active agent dosage form comprising active agent nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, wherein the active agent nanoparticles and a particle sequesterant are disposed on an inert core particle, wherein the composition comprises no surfactants or phospholipids, and wherein the active agent composition redisperses in a biorelevant medium.

[0017] These and other embodiments, advantages and features of the present invention are illustrated by the Figures, Detailed Description, and Examples that follow.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

[0018] Figures 1-11 are individual plots of plasma concentration versus time for individual subjects.

[0019] Figure 12 shows the linear squared mean average plasma concentration versus time for all 11 patients compared to TriCor®.

[0020] Figure 13 is a flow chart showing a method of producing fenofibrate tablets.

[0021] Figure 14 shows the particle size distribution of a fenofibrate suspension at an initial time point, shortly after milling.

[0022] Figure 15 shows the particle size distribution of a fenofibrate suspension at 3 days at room temperature.

[0023] Figure 16 shows the particle size distribution of a fenofibrate suspension at 7 days at room temperature.

[0024] Figure 17 shows the particle size distribution of a fenofibrate suspension at 12 days at room temperature.

DETAILED DESCRIPTION

[0025] Disclosed herein are compositions and methods for novel fenofibrate dosage forms, which are also applicable to other substantially water-insoluble active agents. The oral dosage forms are based on nanoparticulate active agents. In some embodiments, the nanoparticulate active agents are in combination with a particle sequestrant, which provides redispersibility of the active agent after dosing. In one embodiment, the dosage form is in a treatment form that comprises fenofibrate or fenofibric acid, and that is bioequivalent to commercially available nanoparticulate fenofibrate tablet formulations.

[0026] An "active agent" means a compound, element, or mixture that when administered to a patient, alone or in combination with another compound, element, or mixture, confers, directly or indirectly, a physiological effect on the patient. The indirect physiological effect can occur via a metabolite or other indirect mechanism. When the active agent is a compound, then salts, solvates (including hydrates) of the free compound or salt, crystalline forms, non-crystalline forms, and any polymorphs of the compound are contemplated herein. Compounds can contain one or more asymmetric elements such as stereogenic centers, stereogenic axes and the like, e.g., asymmetric carbon atoms, so that the compounds can exist in different stereoisomeric forms. These compounds can be, for example, racemates or optically active forms. For compounds with two or more asymmetric elements, these compounds can additionally be mixtures of diastereomers. For compounds having asymmetric centers, all optical isomers in pure form and mixtures thereof are encompassed. In addition, compounds with carbon-carbon double bonds can occur in Z- and E-forms, with all isomeric forms of the compounds. In these situations, the single enantiomers, i.e., optically active forms can be obtained by asymmetric synthesis, synthesis from optically pure precursors, or by resolution of the racemates. Resolution of the racemates can also be accomplished, for example, by conventional methods such as crystallization in the presence of a resolving agent, or chromatography, using, for example a chiral HPLC column. All forms are contemplated herein regardless of the methods used to obtain them.

[0027] In one embodiment, the active agent is a substantially water insoluble active agent such as, for example, fenofibrate, oxcarbazepine, metaxalone, acetyl digoxin, acyclovir analogs, albendazole, albendazole sulfoxide, alfaxalone, alprazolam, alprostadil, altretamine, amiloride, amiodarone, aminofostin, amlodipine besylate, anipamil, antithrombin III, aprépitant, atazanavir sulfate, atenolol, acetylsalicylate, atorvastatin calcium, azithromycine, azidothymidine, atovaquone, bexarotene, beclobrate, beclomethasone, belomycin, benzaifibrate, benzocaine and derivatives, beta carotene, beta endorphin, beta interferon, bezafibrate, bicalutamide, binovum, biperiden, bosentan, brimonidine, bromazepam, bromocryptine, bucindolol, buflomedil, bupivacaine, busulfan, ampothecin, benztropine mesylate, bupropion, cadralazine, camptothecin, candesartan, canthaxanthin, captopril, carbamazepine, carboprost, cefalexin, cefalotin, cefamandole, cefazedone, cefdinir, cefluoroxime, cefinenoxime, cefoperazone, cefotaxime, cefoxitin, cefsulodin, ceftizoxime, chlorambucil, chromoglycinic acid, ciclonicate, ciglitazone, cilostazol, ciprofloxacin, citalopram, clarithromycin, clonidine, clopidogrel bisulfate, colesevelam hydrochloride, cortexolone, corticosterone, cortisol, cortisone, cyclosporin A and other cyclosporins, cyclophosphamide, cytarabine, cabergoline, cerivastatin, chlorpromazine, cisapride, yclöbenzaprine, cyproheptadine, ceftazidime, cefuroxime, duloxetine, desocryptin, desogestrel, dexamethasone esters such as the acetate, dezocine, diazepam, diclofenac, dideoxyadenosine, dideoxyinosine, digitoxin, digoxin, dihydroergotamine, dihydroergotoxin, diltiazem, dopamine antagonists, doxorubicin, delavirdine, desmopressin, dipyrindamole, dolasetron, dacarbazine, econazole, endralazine, enkephalin, enalapril, epoprostenol, estradiol, estramustine, etofibrate, etoposide, enalapril maleate, enalaprilat., factor ix, factor viii, felbamate, fenbendazole, fexofenadine HCl, finasteride, flunarizin, flurbiprofen, 5-fluorouracil, flurazepam, fosfomycin, fosmidomycin, furosemide, famotidine, felodipine, furazolidone, fluconazole, gallopamil, gamma interferon, ganciclovir, gentamicin, gepirine, glizalazide, glimepiride, glipizide, glyburide, griseofulvin, haptoglobulin, hepatitis B vaccine, hydralazine, hydrochlorothiazide, hydrocortisone, ibuprofen, ibuprofen, indinavir, indomethacin, iodinated aromatic x-ray contrast agents such as iodamide, ipratropium bromide, Itraconazole, ketoconazole, ketoprofen, ketotifen, ketotifen fumarate, K-strophanthin, irbesartan, lamotrigine, latanoprost, labetalol, lactobacillus vaccine, letrozole, lidocaine, idoflazin, lisuride, lisuride hydrogen maleate, lopinavir, lorazepam, lovastatin,

13-

13

lansoprazole, loratadine, loxapine, mefloquine, mefenamic acid, meloxicam, melphalan, memantine, mercaptopurine, mesulergin, metergoline, methotrexate, methyl digoxin, methylprednisolone, metronidazole, metisoprenol, metipranolol, metkephamide, metolazone, metoprolol, metoprolol tartrate, miconazole, miconazole nitrate, milrinone lactate, minoxidil, misonidazol, mirtazapine, molsidomin, mebendazole, minocycline, mitoxantrone, mycophenolate, nadolol, nafiverine, nafazatrom, naproxen, nateglinide, natural insulins, navelbine, nesapidil, nicardipine, nicorandil, nifedipine, niludipin, nimodipine, nitrazepam, nitrendipine, nitrocamptothecin, 9-nitrocamptothecin, nelfinavir mesylate, norfloxacin, olanzapine, olmesartan, oxazepam, oxprenolol, oxytetracycline, omeprazole, paclitaxel, penclomedine, pioglitazone, penicillins such as penicillin G benethamine, penecillin O, phenylbutazone, picotamide, pindolol, piposulfan, piretanide, piribedil, piroxicam, pirprofen, plasminogenici activator, prednisolone pregnenolone, procarbacin, procaterol, progesterone, proguanil, proinsulin, propafenone, propranolol, propentofyllin, propofol, propranolol, penciclovir, pimozide, quazepam, rifabutin, rifapentin, riluzole, risperidone, ritonavir, rofecoxib, rosiglitazone, raloxifene, rifampin, risperidone, rizatriptan, saquinavir, sildenafil, acetyl- sulfisoxazole semi-synthetic insulins, sertraline, simvastatin, sirolimus, sobrerol, somastotine and its derivatives, somatropin, stilamine, sulfinalol hydrochloride, sulfinyprazole, suloctidil, suprofen, sulproston, synthetic insulins, tacrolimus, tamoxifen, tamsulosin HCl, talinolol, taxol, taxotere, temazepam, teniposide, terbinafine HCl, testosterone, testosterone propionate, testosterone undecanoate, tetracane HI, thalidomide, thiabendazole, thioguanine, tiaramide HCl, tolmetin, trandolapril, tranilast, triamterene, trimetrexate, triquilar, troglitazone, tromantadine HCl, trovafloxacin, urokinase, valdecoxib, valium, valproic acid and valproex, verapamil, vidarabine and vidarabine phosphate sodium salt, vinblastine sulfate, vinburin, vincamine, vincristine, vindesine, vinpocetine, vitamin A and its derivatives (retinoic acid, isotretinoin, etc.), vitamin E succinate, x-ray contrast agents, zafirlukast, zaleplon, zolpidem, and combinations comprising one or more of the foregoing active agents.

[0028] In a specific embodiment, the active agent is fenofibrate, i.e., the 1-methyl ethyl ester of fenofibric acid. Fenofibrate is known to be metabolized in the body to fenofibric acid, its active metabolite. Thus, after the oral administration of fenofibrate,

fenofibric acid is found in plasma. In another specific embodiment, the active agent is fenofibric acid.

[0029] By "substantially water-insoluble" or "poorly soluble" active agent, it is meant an agent having a water solubility of less than 1 mg/ml.

[0030] "Efficacy" means the ability of an active agent administered to a patient to produce a therapeutic effect in the patient.

[0031] "Safety" means the incidence or severity of adverse events associated with administration of an active agent, including adverse effects associated with patient-related factors (e.g., age, gender, ethnicity, race, target illness, abnormalities of renal or hepatic function, co-morbid illnesses, genetic characteristics such as metabolic status, or environment) and active agent-related factors (e.g., dose, plasma level, duration of exposure, or concomitant medication).

[0032] A "dosage form" means a unit of administration of an active agent. Examples of dosage forms include tablets, capsules, injections, suspensions, liquids, emulsions, creams, ointments, suppositories, inhalable forms, transdermal forms, and the like. A "treatment form" refers to a dosage form of fenofibric acid or fenofibrate that is bioequivalent to current commercially available oral fenofibrate formulations. In one embodiment, a "treatment form" refers to a dosage form of fenofibrate that is bioequivalent to Abbott Laboratories' TriCor® as presently marketed.

[0033] "Bioavailability" means the extent or rate at which an active agent is absorbed into a living system or is made available at the site of physiological activity. For active agents that are intended to be absorbed into the bloodstream, bioavailability data for a given formulation can provide an estimate of the relative fraction of the administered dose that is absorbed into the systemic circulation. "Bioavailability" can be characterized by one or more pharmacokinetic parameters.

[0034] "Pharmacokinetic parameters" describe the *in vivo* characteristics of an active agent (or surrogate marker for the active agent) over time, such as plasma concentration (C), C_{max} , C_n , C_{24} , T_{max} , and AUC. " C_{max} " is the measured concentration of the active agent in the

plasma at the point of maximum concentration. " C_n " is the measured concentration of an active agent in the plasma at about n hours after administration. " C_{24} " is the measured concentration of an active agent in the plasma at about 24 hours after administration. The term " T_{max} " refers to the time at which the measured concentration of an active agent in the plasma is the highest after administration of the active agent. "AUC" is the area under the curve of a graph of the measured concentration of an active agent (typically plasma concentration) vs. time, measured from one time point to another time point. For example AUC_{0-t} is the area under the curve of plasma concentration versus time from time 0 to time t . The $AUC_{0-\infty}$ or AUC_{0-INF} is the calculated area under the curve of plasma concentration versus time from time 0 to time infinity.

[0035] Food is typically a solid food with sufficient bulk and fat content that it is not rapidly dissolved and absorbed in the stomach. In one embodiment, "food" is a meal, such as breakfast, lunch, or dinner. The terms "taken with food", "fed" and "non-fasted" are equivalent and are as given by FDA guidelines and criteria. In one embodiment, "with food" means that the dosage form is administered to a patient between about 30 minutes prior to about 2 hours after eating a meal. In another embodiment, "with food" means that the dosage is administered at substantially the same time as the eating the meal.

[0036] The terms "without food," "fasted," and "an empty stomach" are equivalent and are as given by FDA guidelines and criteria. In one embodiment, "fasted" means the condition of not having consumed solid food for at least about 1 hour prior or at least about 2 hours after such consumption. In another embodiment, "fasted" means the condition of not having consumed solid food for at least about 1 hour prior to at least about 2 hours after such consumption.

[0037] For the purposes of biostudy and the determination of bioequivalence, a "fasted patient" means a patient who does not eat any food, i.e., fasts, for at least 10 hours before the administration of a dosage form of active agent and who does not eat any food and continues to fast for at least 4 hours after the administration of the dosage form. The dosage form is administered with 240 ml of water during the fasting period, and water can be allowed ad libitum after 2 hours.

[0038] For the purposes of biostudy and the determination of bioequivalence, a "non-fasted patient" means a patient who fasts for at least 10 hours overnight and then consumes an entire test meal within 30 minutes of first ingestion. The dosage form is administered with 240 mL of water at 30 minutes after first ingestion of the meal. No food is then allowed for at least 4 hours post-dose. Water can be allowed ad libitum after 2 hours. A high fat test meal provides approximately 1000 calories to the patient of which approximately 50% of the caloric content is derived from fat content of the meal. A representative high fat high calorie test meal comprises 2 eggs fried in butter, 2 strips of bacon, 2 slices of toast with butter, 4 ounces of hash brown potatoes, and 8 ounces of whole milk to provide 150 protein calories, 250 carbohydrate calories, and 500 to 600 fat calories.

[0039] In one aspect, the present invention relates to oral fenofibrate or fenofibric acid treatment forms that are bioequivalent to commercially available nanoparticulate tablet formulations. TriCor[®] 145 and 48 were approved by the FDA under NDA #021656 on November 5, 2004. The approved prescribing information for TriCor[®] 145 and 48 states that "Exposure to fenofibric acid in plasma, as measured by C_{max} and AUC, is not significantly different when a single 145 mg dose of fenofibrate is administered under fasted or non-fasted conditions."

[0040] Under U.S. FDA guidelines, two products (e.g., an inventive composition and TriCor[®] 145) or methods (e.g., dosing under non-fasted versus fasted conditions) are bioequivalent if the 90% Confidence Intervals (CI) for the ratios of a log transformed geometric mean of AUC_{0-∞} for the first product or method compared to the second product or method, and C_{max} for the first product or method compared to the second product or method, are within 0.80 to 1.25 (T_{max} measurements are not relevant to bioequivalence for regulatory purposes). To show bioequivalency between two compositions or methods pursuant to Europe's EMEA guidelines, the 90% CI for the ratios of a log transformed geometric mean of AUC_{0-∞} for the first product or method compared to the second, must be within 0.80 to 1.25 and the 90% CI for the ratios of a log transformed geometric mean of C_{max} for the first product or method compared to the second must be within 0.70 to 1.43.

[0041] Thus, in one embodiment, the oral fenofibrate or fenofibric acid treatment form is bioequivalent to TriCor[®] 145 mg or 48 mg. In another embodiment, the oral

fenofibrate or fenofibric acid treatment form is bioequivalent to a reference drug wherein the reference drug is 145 or 48 mg fenofibrate formulations comprising nanoparticles of fenofibrate having associated with the surface thereof a surface stabilizer comprising hypromellose, sodium lauryl sulfate and dioctyl sodium sulfosuccinate.

[0042] Bioequivalency can be established by a number of criteria, for example 90% Confidence Intervals of 0.80 to 1.25 for a log transformed geometric mean of $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} . Accordingly, in a given experiment, the oral fenofibrate or fenofibric acid treatment form can be considered to be "bioequivalent" to the reference TriCor® 145 or 48 of NDA #021656 if both of the obtained ln-transformed geometric mean Test/Reference AUC_{inf} and C_{max} ratio percents along with their corresponding lower and upper CI limits are within a lower limit of 80% and an upper limit of 125%. The water insolubility of fenofibrate can lead to substantial inter-experiment variability in the pharmacokinetic parameters measured for fenofibrate. Thus, for direct comparison between a fenofibrate treatment form and TriCor® 145 or 48, it is sometimes preferred to determine the pharmacokinetic parameters for the fenofibrate treatment form and TriCor® 145 or 48 side-by-side in the same set of experiments.

[0043] In a specific embodiment, the oral fenofibrate or fenofibric acid treatment form has substantially the same AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} as TriCor® 145, wherein the AUC_{0-t} of TriCor® 145 is, within a lower confidence interval limit of 80% and an upper confidence interval limit of 125%, measured as 144652 hr*ng/ml, the $AUC_{0-\infty}$ of TriCor® 145 is, within a lower confidence interval limit of 80% and an upper confidence interval limit of 125%, measured as 167445 hr*ng/ml, and the C_{max} of TriCor® 145 is, within a lower confidence interval limit of 80% and an upper confidence interval limit of 125%, measured as 10485 ng/ml.

[0044] In another specific embodiment, the oral fenofibrate or fenofibric acid treatment form has substantially the same AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} of TriCor® 145, wherein the AUC_{0-t} of TriCor® 145 is measured as 120768 to 156764 hr*ng/ml, the $AUC_{0-\infty}$ of TriCor® 145 is measured as 139040 to 186493 hr*ng/ml, and the C_{max} of TriCor® 145 is measured as 9096 to 11393 ng/ml.

[0045] The invention also encompasses oral fenofibrate or fenofibric acid dosage forms having reduced non-fasting/fasting effects compared to prior formulations such as, for example TriCor® 160 mg or 54 mg. For TriCor® 160 mg and 54 mg, the absorption of fenofibrate is reportedly increased by about 35% when administered with food. Thus, in this embodiment, the difference in pharmacokinetic parameters between the fed and fasted state is less than 35%, specifically less than 25%, more specifically less than 10%.

[0046] In order to obtain bioequivalency, the oral compositions contain active agent nanoparticles, e.g., fenofibrate nanoparticles, that have an average particle size of less than about 2000 nm (i.e., 2 microns), less than about 1900 nm, less than about 1800 nm, less than about 1700 nm, less than about 1600 nm, less than about 1500 nm, less than about 1400 nm, less than about 1300 nm, less than about 1200 nm, less than about 1100 nm, less than about 1000 nm, less than about 900 nm, less than about 800 nm, less than about 700 nm, less than about 600 nm, less than about 500 nm, or less than 400 nm, as measured by light-scattering methods, microscopy, or other appropriate methods. As used throughout this specification, "particle size" refers to the largest diameter (i.e., dimension) of the particle.

[0047] More specifically, in order to obtain bioequivalency, the oral compositions contain active agent nanoparticles, e.g., fenofibrate nanoparticles, that have an effective average particle size of less than about 2000 nm (i.e., 2 microns), less than about 1900 nm, less than about 1800 nm, less than about 1700 nm, less than about 1600 nm, less than about 1500 nm, less than about 1400 nm, less than about 1300 nm, less than about 1200 nm, less than about 1100 nm, less than about 1000 nm, less than about 900 nm, less than about 800 nm, less than about 700 nm, less than about 600 nm, less than about 500 nm, or less than 400 nm, as measured by light-scattering methods, microscopy, or other appropriate methods. By "an effective average particle size of less than about 2000 nm" it is meant that at least 50% of the active agent particles, (e.g., fenofibrate particles) have a particle size of less than the average, by weight, i.e., less than about 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, etc., when measured by the above-noted techniques. Preferably, at least about 70%, about 90%, or about 95% of the particles have a particle size of less than the effective average, i.e., less than about 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, etc. As is understood in the art, the value for D_{50} of a nanoparticulate active agent is the particle size below which 50% of the particles fall, by

weight. Similarly, D_{90} is the particle size below which 90% of the fibrate particles fall, by weight. In certain embodiments, average diameter is used interchangeably with average particle size.

[0048] The nanoparticulate active agents can further have a narrow particle size distribution. In particular, less than 25%, less than 15%, less than 10%, or less than 5% (by weight) of the particles have a particle size greater than 4 micrometers. In another embodiment, less than 25%, less than 15%, less than 10%, or less than 5% (by weight) of the particles have a particle size greater than 3 micrometers. In still another embodiment, less than 25%, less than 15%, less than 10%, or less than 5% (by weight) of the particles have a particle size greater than 2 micrometers. In another embodiment, less than 50%, less than 35%, less than 20%, or less than 10% (by weight) of the particles have a particle size greater than 1 micrometer. In another embodiment, less than 50%, less than 35%, less than 20%, or less than 10% (by weight) of the particles have a particle size greater than 0.5 micrometers.

[0049] Further in order to obtain bioequivalency and/or redispersibility, the active agent composition comprises active agent nanoparticles as described above and a compound that sequesters the nanoparticles during at least a portion of the processing to form the compositions, dosage forms and treatment forms, i.e., a sequestering agent or "particle sequestrant." The particle sequestrant provides, among other advantages, improved bioavailability of the poorly-water soluble active agent. Without being bound by theory, it is hypothesized that during formulation, the particle sequestrant isolates the nanoparticulate active agents from adjacent nanoparticles. Agglomeration and/or crystal growth of the particles during formulation is accordingly inhibited, so that nanoparticles (rather than larger particles) are provided to the body upon dissolution (or other type of delivery) of the dosage form. It is also possible that the particle sequestrant inhibits agglomeration and/or crystal growth of the poorly water-soluble nanoparticulate active agents during or immediately after dissolution or other delivery in the body.

[0050] It has been found that effective particle sequestrants include pH-sensitive copolymers having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units. As used herein, (meth) acrylate encompasses both acrylates and methacrylates. Hydrophobic (meth)acrylate units are derived from (meth)acrylate monomers having a water

solubility of less than or equal to 2 g per 100 g of water, measured at 25°C, specifically less than or equal to 1.5 g, more specifically less than or equal to 1.0 g. Acid-soluble (meth)acrylate units are derived from monomers containing basic groups, for example amines, and impart solubility and/or swellability to the polymer when in aqueous media having a pH of less than 5.5, specifically less than 5.0, more specifically less than 4.5, and even more specifically less than 4.0. In one embodiment the pH sensitive copolymer solubilizes or swells at a pH of about 3, as found in the stomach, but remains insoluble or deswelled at pH's greater than 4. Other types of units can be present in the polymer, provided that such units do not substantially adversely impact the sequestering activity of the polymer.

[0051] Exemplary (meth)acrylate monomers having a water solubility of 2 g or less per 100 g of water, measured at 25°C include the C₁₋₁₈ hydrocarbyl esters of (meth)acrylic acid. "Hydrocarbyl" as used herein includes alkyl, cycloalkyl, alkylaryl, arylalkyl, and aryl groups that are unsubstituted or substituted with up to two heteroatoms, including halogen (fluorine, chlorine, bromine and iodine), nitrogen, oxygen, and sulfur. It is to be understood that any substituent (e.g., a hydroxy group) that increases the solubility of the monomer to above 2 g/100 g of water is not within the scope of the present compounds. Specific exemplary C₁₋₁₂ hydrocarbyl esters include methyl (meth)acrylate, ethyl (meth)acrylate, n-propyl (meth)acrylate, 2-propyl (meth)acrylate, cyclohexyl (meth)acrylate, dodecyl (meth)acrylate, 2-ethylhexyl (meth)acrylate, octyl (meth)acrylate, t-butyl (meth)acrylate n-butyl (meth)acrylate, phenyl (meth)acrylate, butyl (meth)acrylate, methyl methacrylate, benzyl (meth)acrylate, phenyl (meth)acrylate, and propyl methacrylate. Specific monomers are t-butyl (meth)acrylate, methyl methacrylate, and n-butyl (meth)acrylate.

[0052] In one embodiment, a combination of hydrophobic (meth)acrylate monomers is used. A specific combination comprises a hydrophobic (meth)acrylate monomer having a solubility of 1 to 2 g/ 100 g of water at 20°C, and a hydrophobic (meth)acrylate monomer having a solubility of less than 1 g/100 g of water at 20°C. An exemplary combination of hydrophobic (meth)acrylate monomers is a combination of methyl (meth)acrylate and butyl (meth)acrylate. The relative molar ratio of the hydrophobic (meth)acrylate having a solubility of 1 to 2 g/ 100 g of water at 20°C to hydrophobic (meth)acrylate having a

solubility of less than 1 g/100 g of water at 20°C, can vary widely depending on the active agent, the formulation solvent, availability, and like considerations, and can readily be determined by one of ordinary skill in the art without undue experimentation. In general, the molar ratio of the hydrophobic (meth)acrylate having a solubility of 1 to 2 g/100 g of water at 20°C to hydrophobic (meth)acrylate having a solubility of less than 1 g/100 g of water at 20°C is 95:5 to 5:95, specifically 80:20 to 20:80, more specifically 70:30 to 30:70.

[0053] Exemplary (meth)acrylate monomers containing basic groups are copolymerizable with the hydrophobic (meth)acrylate monomers, and have a functional group having a pK_b of less than 20, specifically less than 10, more specifically less than 5. Nitrogen-containing functional groups are preferred. Tertiary amines are particularly useful, wherein the amine is connected to the (meth)acrylate via one of the amine substituents, and each of the substituents is the same or different. Exemplary substituents include C₁₋₁₂ hydrocarbyl groups, specifically unsubstituted C₁₋₁₂ hydrocarbyl groups, and even more specifically unsubstituted C₁₋₁₂ alkyl or cycloalkyl groups.

[0054] Exemplary (meth)acrylate monomers containing basic groups include 2-dimethylamino methyl (meth)acrylate, 2-dimethylamino ethyl (meth)acrylate, 2-diethylamino ethyl (meth)acrylate, 2-piperidinyl ethyl (meth)acrylate, and 2-(di-tert-butylamino) ethyl (meth)acrylate, specifically 2-dimethylamino ethyl methacrylate and 2-diethylamino ethyl acrylate.

[0055] The relative molar ratios of the hydrophobic (meth)acrylate and (meth)acrylate containing a basic group can vary widely depending on the active agent, the formulation solvent, availability, and like considerations, and can readily be determined by one of ordinary skill in the art without undue experimentation. In general, the molar ratio of the hydrophobic (meth)acrylate and (meth)acrylate containing a basic group is 95:5 to 5:95, specifically 80:20 to 20:80, more specifically 70:30 to 50:50. The copolymer can have a molecular weight of 10,000 to 800,000, specifically 50,000 to 500,000.

[0056] A specific particle sequestrant is a butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl methacrylate)-methyl methacrylate copolymer (1:2:1) available in granular form under the trade name EUDRAGIT® E-100. This copolymer has a mean molecular weight of 150,000,

a viscosity of 3-12 mPas at 20°C., a refractive index of N_D^{20} : 1.380-1.385 and a relative density of d_4^{20} : 0.810-0.820. The same polymer is available in powder form under the trade name EUDRAGIT® E PO. In one embodiment, the particle sequestrant consists essentially of a butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl methacrylate)-methyl methacrylate copolymer (1:2:1), for example the copolymer having a mean molecular weight of 150,000, a viscosity of 3-12 mPas at 20°C., a refractive index of N_D^{20} : 1.380-1.385 and a relative density of d_4^{20} : 0.810-0.820. In another embodiment, the particle sequestrant consists of butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl methacrylate)-methyl methacrylate copolymer (1:2:1), for example the copolymer having a mean molecular weight of 150,000, a viscosity of 3-12 mPas at 20°C., a refractive index of N_D^{20} : 1.380-1.385 and a relative density of d_4^{20} : 0.810-0.820.

[0057] The particle sequestrant and the nanoparticulate active agent can be formulated using a variety of methods to provide the desired bioequivalency. In one embodiment, the particle sequestrant and the bioactive agent are combined and processed using standard techniques for tablet, capsule, suspension, or liquid formulation. The relative ratio of active agent and particle sequestrant will vary depending on the particular active agent and particle sequestrant used, the size of the nanoparticles, the other components in the formulation, and like considerations. Generally the weight ratio of active agent to particle sequestrant is 99:1 to 50:50, specifically 95:5 more specifically 90:10.

[0058] In a variation of this embodiment, the fenofibrate nanoparticles contain no added surfactants. In another embodiment, the fenofibrate formulation comprises no added surfactant. As used herein, a surfactant is limited to amphipathic compounds (as opposed to polymers) that contain both a hydrophobic region and a hydrophilic region. Surfactants can be anionic, cationic, zwitterionic, or nonionic. Specific surfactants that are excluded from the scope of the composition in this embodiment are sodium lauryl sulfate, sodium dioctyl sulfosuccinate, and phospholipids (a class of lipids formed from a fatty acid, a phosphate group, a nitrogen-containing alcohol and a backbone such as a glycerol backbone or a sphingosine backbone).

[0059] In another embodiment, the active agent and the particle sequestrant are co-processed, then combined with an inert particle. Such a composition is referred to as a fenofibrate granulate. Accordingly, in this embodiment the active agent composition

comprises fenofibrate nanoparticles having an average or effective average particle size of less than 2000 nm, a particle sequestrant, and a hydrophilic particle. The combination of the active agent and the particle sequestrant can be disposed onto the hydrophilic particle as a layer that partially or entirely covers the particle.

[0060] Exemplary inert particles are also hydrophilic, dissolving readily in the body, and include, for example, sugars such as lactose, mannitol, dextrose and sorbitol; microcrystalline cellulose; calcium phosphate; lactose; and combinations comprising one or more of the foregoing inert particles. In one embodiment, the inert particles have an average diameter of 50 to 500 μm . As used herein, "calcium phosphate" includes a variety of materials that calcium ions (Ca^{2+}) together with orthophosphates (PO_4^{3-}), metaphosphates, or pyrophosphates ($\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$) and optionally hydrogen, halogen ions, or hydroxide ions, for example tricalcium phosphate, dicalcium phosphate dihydrate, and dicalcium phosphate, anhydrous, available under the trade name A-Tab® from Innophos, Cranbery, NJ.

[0061] In one embodiment, the granulate comprising the co-processed active agent and the particle sequestrant combined with an inert particle is coated with a coating composition. Exemplary coating materials for the granulate include, for example, a surfactant, a water-soluble polymer, a water-insoluble polymer, or a combination comprising one or more of the foregoing coating materials. Exemplary surfactants include sodium lauryl sulfate. Exemplary water-soluble polymers include hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylmethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, and combinations comprising one or more of the foregoing water soluble polymers. Exemplary water insoluble polymers include, for example, an acrylic polymer, an acrylic copolymer, such as a methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer, ethyl cellulose, or a combination comprising one or more of the foregoing water insoluble polymers.

[0062] In one embodiment, an oral fenofibrate composition comprising fenofibrate nanoparticles is bioequivalent to TriCor® 145 mg or 48 mg, wherein the composition comprises a particle sequestrant.

[0063] In one embodiment, an active agent composition, e.g., a fenofibrate composition, is one in which administration of the composition to a subject in a fasted state is bioequivalent to administration of the composition to a subject in a non-fasted state. The difference in C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ for the active agent, e.g., fenofibrate, composition, when administered in the non-fasted versus the fasted state, is less than about 35%, less than about 25%, less than about 20%, less than about 15%, less than about 10%, less than about 5%, or less than about 3%.

[0064] In another embodiment, an oral fenofibrate composition comprises no added surfactants, phospholipids, or a combination thereof. The composition optionally comprises a particle sequestrant, which is then optionally disposed on an inert core particle.

[0065] In one embodiment, an oral fenofibrate composition comprises no added surfactants, phospholipids, or a combination thereof, wherein both the ln-transformed geometric mean Test/Reference AUC_{∞} and C_{max} ratio percents along with their corresponding lower and upper confidence interval limits are within a lower limit of 80% and an upper limit of 125% when compared to the reference drug product of NDA #021656. In another embodiment, a fenofibrate composition comprises no added surfactants, phospholipids, or a combination thereof, wherein the composition is bioequivalent under fasted and non-fasted conditions, wherein bioequivalency is established by 90% Confidence Intervals of 0.80 to 1.25 for a log transformed geometric mean of $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} . In yet another embodiment, a fenofibrate composition comprises no added surfactants, phospholipids, or a combination thereof, wherein the composition has less than a 25% difference or less than a 20% difference in $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} when measured under fasted compared to non-fasted conditions.

[0066] In another embodiment, an oral fenofibrate composition comprises no added surfactants, phospholipids, or a combination thereof, and has substantially the same AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} of TriCor[®] 145, wherein the AUC_{0-t} of TriCor[®] 145 is, within a lower confidence interval limit of 80% and an upper confidence interval limit of 125%, measured as 144652 hr*ng/ml, the $AUC_{0-\infty}$ of TriCor[®] 145 is, within a lower confidence interval limit of 80% and an upper confidence interval limit of 125%, measured as 167445 hr*ng/ml, and the C_{max} of TriCor[®] 145 is, within a lower confidence interval limit of 80% and an upper confidence interval limit of 125%, measured as 10485 ng/ml.

[0067] In another embodiment, an oral fenofibrate composition comprises no added surfactants, phospholipids, or a combination thereof, and has substantially the same $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} of TriCor[®] 145, wherein the $AUC_{0-\infty}$ of TriCor[®] 145 is measured as 120768 to 156764 hr*ng/ml, the $AUC_{0-\infty}$ of TriCor[®] 145 is measured as 139040 to 186493 hr*ng/ml, and the C_{max} of TriCor[®] 145 is measured as 9096 to 11393 ng/ml.

[0068] The concentration of the active agent in the oral composition, e.g., fenofibrate, can be about 99.5% to about 0.001%, about 95% to about 0.1%, or about 90% to about 0.5%, by weight, based on the total combined weight of the fenofibrate and at least one particle sequestrant, not including other excipients. The concentration of the at least one particle sequestrant can be about 0.5% to about 99.999%, about 5.0% to about 99.9%, or about 10% to about 99.5%, by weight, based on the total combined dry weight of the active agent and at least one particle sequestrant, not including other excipients.

[0069] In another embodiment, as described above, the composition comprising active agent, e.g., fenofibrate, particles comprises a release-retarding material. Release-retarding materials can be hydrophilic and/or hydrophobic polymers. Release-retarding materials include, for example acrylic polymers, alkylcelluloses, shellac, zein, hydrogenated vegetable oil, hydrogenated castor oil, and combinations comprising one or more of the foregoing materials. The oral dosage form can contain about 1 wt% to about 80 wt% of the release-retarding material based on the total weight of the oral dosage form. Exemplary acrylic polymers include acrylic acid and methacrylic acid copolymers, methyl methacrylate copolymers, ethoxyethyl methacrylates, cyanoethyl methacrylate, aminoalkyl methacrylate copolymer, poly(acrylic acid), poly(methacrylic acid), methacrylic acid-alkylamide copolymer, poly(methyl methacrylate), poly(methacrylic acid anhydride), methyl methacrylate, polymethacrylate, poly(methyl methacrylate) copolymer, polyacrylamide, aminoalkyl methacrylate copolymer, glycidyl methacrylate copolymers, and combinations comprising one or more of the foregoing polymers. The acrylic polymer can be a methacrylate copolymer with a low content of quaternary ammonium groups.

[0070] Exemplary alkylcelluloses include ethylcellulose. Those skilled in the art will appreciate that other cellulosic polymers, including other alkyl cellulosic polymers, can be substituted for part or all of the ethylcellulose.

[0071] Other exemplary hydrophobic materials are water-insoluble with more or less pronounced hydrophobic trends. The hydrophobic material can have a melting point of about 30°C to about 200°C, more preferably about 45°C to about 90°C. The hydrophobic material can include neutral or synthetic waxes, fatty alcohols (such as lauryl, myristyl, stearyl, cetyl or preferably cetostearyl alcohol), fatty acids, including fatty acid esters, fatty acid glycerides (mono-, di-, and tri-glycerides), hydrogenated fats, hydrocarbons, normal waxes, stearic acid, stearyl alcohol, hydrophobic and hydrophilic materials having hydrocarbon backbones, and combinations comprising one or more of the foregoing materials. Exemplary waxes include beeswax, glycowax, castor wax, carnauba wax and wax-like substances, e.g., material normally solid at room temperature and having a melting point of from about 30°C to about 100°C, and combinations comprising one or more of the foregoing waxes.

[0072] In other embodiments, the release-retarding material can comprise digestible, long chain (e.g., C₈ - C₅₀, preferably C₁₂ - C₄₀), substituted or unsubstituted hydrocarbons, such as fatty acids, fatty alcohols, glyceryl esters of fatty acids, mineral and vegetable oils, waxes, and combinations comprising one or more of the foregoing materials. Hydrocarbons having a melting point of between about 25°C and about 90°C can be used. Of these long chain hydrocarbon materials, fatty (aliphatic) alcohols are preferred. The oral dosage form can contain up to about 60 wt% of at least one digestible, long chain hydrocarbon, based on the total weight of the oral dosage form.

[0073] Further, the sustained-release matrix or delayed release matrix can contain up to 60 wt% of at least one polyalkylene glycol.

[0074] Alternatively, the release-retarding material can comprise polylactic acid, polyglycolic acid, or a co-polymer of lactic and glycolic acid.

[0075] In one embodiment, in one method of manufacture, the active agent particles are reduced in size in the presence of at least one particle sequestrant. Alternatively, the active agent particles are contacted with one or more particle sequestrants after attrition. Other compounds, such as a diluent, can be added to the active agent or active agent/particle particle sequestrant composition during the size reduction process. Dispersions can be manufactured continuously or in a batch mode. A Dyno-Mill, or other suitable media mill

can be used for the milling. The mill can be equipped with a temperature controlling unit to maintain the process temperature inside the milling chamber. The temperature of the suspension container can also be controlled.

[0076] In one specific embodiment, the pH-sensitive copolymer is dissolved in an aqueous solution, for example a buffered aqueous solution having a pH that is suitable to dissolve the pH-sensitive copolymer. Optionally, a C₁₋₃ alcohol is added to the solution as a wetting agent or to help dissolve the polymer. The alcohol is added in an amount effective to act as a wetting agent, e.g., 1-50% by volume of the combination of alcohol and water.

[0077] The water insoluble active agent is separately suspended in water, a mixture of 1-50 volume percent of a C₁₋₃ alcohol in water, or in a portion of the aqueous solution comprising the pH-sensitive copolymer. When the active agent is fenofibrate, about 1 to about 85 wt% of the total suspension comprises fenofibrate.

[0078] The active agent nanoparticle suspension is then dispersed onto the surface of an inert core particle, for example, by spraying in a fluid bed processor.

[0079] In another specific embodiment, the particulate fenofibrate compositions can be made by a process comprising forming an aqueous solution of the pH-sensitive copolymers having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units, e.g., EUDRAGIT® E-100 or EUDRAGIT® E PO; forming a suspension of active agent, e.g., fenofibrate, in the aqueous solution; mixing and milling the suspension to form an active agent nanoparticulate suspension; and spraying the active agent nanoparticulate suspension over a powder bed comprising the inert cores to form granules having a suspension of the EUDRAGIT® polymer and fenofibrate dispersed on the surface of the inert cores. The fenofibrate suspension comprises fenofibrate particles with a particle size of 200-700 nm, in particular an average particle size of 200-700 nm, and even more particularly an effective average particle size of 200-700 nm. The fenofibrate particles further have a D₉₀ of not more than 1.5 micrometers. The particle size can be measured using a Malvern Mastersizer at a proper analysis mode. When a wet analysis mode is chosen, a dispersant is used.

[0080] In one embodiment, a fenofibrate nanoparticle suspension comprises an aqueous particle sequestrant solution having dispersed therein fenofibrate nanoparticles. In one embodiment, the suspension is free of any added solubilizing and/or stabilizing agents other than the particle sequestrant. In another embodiment, a fenofibrate nanoparticle suspension consists essentially of an aqueous particle sequestrant solution having dispersed therein fenofibrate nanoparticles. In another embodiment, a fenofibrate nanoparticle suspension consists of an aqueous particle sequestrant solution having dispersed therein fenofibrate nanoparticles. In one embodiment, a fenofibrate nanoparticle suspension is stable for up to two weeks after a particle size is measured. By stable it is meant that the average or effective average particle size of the fenofibrate nanoparticles changes by no more than 35% within 2 weeks of a first particle size measurement, specifically by no more than 15% within 2 weeks of a first particle size measurement. In another embodiment, the concentration of the particle sequestrant is 1% w/v to 25% w/v, specifically 3% w/v to 15% w/v and the concentration of fenofibrate is 5% w/v to 45% w/v, specifically 10% to 25% w/v.

[0081] The active agent, e.g., fenofibrate composition can be redispersible in a biorelevant media such that the average or effective average particle size of the redispersed active agent particles is less than about 2000 nm. Redispersion of the active agent particles to a substantially nanoparticulate particle size preserves the benefits afforded by formulating the active agent into a nanoparticulate particle size. This is because nanoparticulate active agent compositions typically benefit from the small particle size of the active agent; if the active agent does not redisperse into the small particle sizes upon administration, then "clumps" or agglomerated active agent particles are formed, owing to the extremely high surface free energy of the nanoparticulate system and the thermodynamic driving force to achieve an overall reduction in free energy. With the formation of such agglomerated particles, the bioavailability of the dosage form can fall well below that observed with the liquid dispersion form of the nanoparticulate active agent.

[0082] In one embodiment, nanoparticulate active agent, e.g., fenofibrate, compositions exhibit dramatic redispersion of the nanoparticulate active agent particles upon administration to a mammal, such as a human or animal. The reconstitution/redispersion is demonstrated in a biorelevant aqueous media such that the average or effective average

particle size of the redispersed fenofibrate particles is less than about 2000 nanometers. Such biorelevant aqueous media are aqueous media that exhibit the ionic strength and pH, which form the basis for the biorelevance of the media. The pH and ionic strength are those that are representative of physiological conditions found in the human body. Such biorelevant aqueous media can be, for example, aqueous electrolyte solutions or aqueous solutions of any salt, acid, or base, or a combination thereof, which exhibit the desired pH and ionic strength.

[0083] Biorelevant pH is well known in the art. For example, in the stomach, the pH ranges from slightly less than 2 (but typically greater than 1) up to 4 or 5. In the small intestine the pH can range from 4 to 6, and in the colon it can range from 6 to 8. Biorelevant ionic strength is also well known in the art. Fasted state gastric fluid has an ionic strength of about 0.1 M, while fasted state intestinal fluid has an ionic strength of about 0.14 M.

[0084] Without being held to theory, it is believed that the pH and ionic strength of the biorelevant media is more critical than the specific chemical content. Accordingly, appropriate pH and ionic strength values can be obtained through numerous combinations of strong acids, strong bases, salts, single or multiple conjugate acid-base pairs (i.e., weak acids and corresponding salts of that acid), monoprotic and polyprotic electrolytes, etc.

[0085] Representative electrolyte solutions include, but are not limited to, HCl solutions, ranging in concentration from about 0.001 to about 0.1 M, and NaCl solutions, ranging in concentration from about 0.001 to about 0.1 M, and mixtures thereof. For example, electrolyte solutions can be, but are not limited to, about 0.1 M HCl or less, about 0.01 M HCl or less, about 0.001 M HCl or less, about 0.1 M NaCl or less, about 0.01 M NaCl or less, about 0.001 M NaCl or less, and mixtures thereof. Of these electrolyte solutions, 0.01 M HCl and/or 0.1 M NaCl, are most representative of fasted human physiological conditions, owing to the pH and ionic strength conditions of the proximal gastrointestinal tract.

[0086] Electrolyte concentrations of 0.001 M HCl, 0.01 M HCl, and 0.1 M HCl correspond to pH 3, pH 2, and pH 1, respectively. Thus, a 0.01 M HCl solution simulates typical acidic conditions found in the stomach. A solution of 0.1 M NaCl provides a reasonable approximation of the ionic strength conditions found throughout the body,

including the gastrointestinal fluids, although concentrations higher than 0.1 M can be employed to simulate fed conditions within the human GI tract.

[0087] Exemplary solutions of salts, acids, bases or combinations thereof, which exhibit the desired pH and ionic strength, include but are not limited to phosphoric acid/phosphate salts+sodium, potassium and calcium salts of chloride, acetic acid/acetate salts+sodium, potassium and calcium salts of chloride, carbonic acid/bicarbonate salts+sodium, potassium and calcium salts of chloride, and citric acid/citrate salts+ sodium, potassium and calcium salts of chloride.

[0088] In other embodiments, the active agent, e.g., fenofibrate, particles redisperse in an aqueous, biorelevant media have average dimensions of less than about 2000 nm, less than about 1900 nm, less than about 1800 nm, less than about 1700 nm, less than about 1600 nm, less than about 1500 nm, less than about 1400 nm, less than about 1300 nm, less than about 1200 nm, less than about 1100 nm, less than about 1000 nm, less than about 900 nm, less than about 800 nm, less than about 700 nm, less than about 600 nm, or less than about 500 nm, as measured by light-scattering methods, microscopy, or other appropriate methods.

[0089] Solid dosage forms for oral administration include, but are not limited to, capsules, tablets, pills, powders, and granules. In such solid dosage forms, the active agent can be admixed with one or more of the following: (a) one or more inert excipients (or carriers), such as sodium citrate or dicalcium phosphate; (b) fillers or extenders, such as starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol, and silicic acid; (c) binders, such as carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose, and acacia; (d) humectants, such as glycerol; (e) disintegrating agents, such as agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain complex silicates, and sodium carbonate; (f) solution retarders, such as paraffin; (g) absorption accelerators, such as quaternary ammonium compounds; (h) wetting agents, such as cetyl alcohol and glycerol monostearate; (i) adsorbents, such as kaolin and bentonite; and (j) lubricants, such as talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, and combinations comprising one or more of the foregoing additives. For capsules, tablets, and pills, the dosage forms can also comprise buffering agents.

[0090] A method of improving the bioavailability of an active agent, comprises administering an active agent dosage form, the active agent dosage form comprising active agent nanoparticles having an average or effective average particle size of less than 2000 nm, wherein the active agent nanoparticles and a particle sequestrant are disposed on an inert core particle, and wherein the particle sequestrant is a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units. In one embodiment, the active agent dosage form redisperses in a biorelevant medium. In another embodiment, the active agent dosage form comprises no added surfactants or phospholipids. In yet another embodiment, the active agent dosage form comprises no added surfactant or phospholipid and redisperses in a biorelevant medium.

[0091] Fenofibrate compositions are useful in treating conditions such as hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, cardiovascular disorders, coronary heart disease, and peripheral vascular disease (including symptomatic carotid artery disease). The fenofibrate compositions can be used as adjunctive therapy to diet for the reduction of LDL-C, total-C, triglycerides, and Apo B in adult patients with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia (Fredrickson Types IIa and IIb). The fenofibrate compositions can also be used as adjunctive therapy to diet for treatment of adult patients with hypertriglyceridemia (Fredrickson Types IV and V hyperlipidemia). Markedly elevated levels of serum triglycerides (e.g., >2000 mg/dL) can increase the risk of developing pancreatitis. The fenofibrate compositions can also be used for other indications where lipid-regulating agents are typically used.

[0092] Benefits of an oral dosage form which substantially eliminates the effect of food include an increase in subject convenience, thereby increasing subject compliance, as the subject does not need to ensure that they are taking a dose either with or without food. This benefit is significant, as with poor subject compliance an increase in the medical condition for which the drug is being prescribed can be observed, i.e., cardiovascular problems for poor subject compliance with fenofibrate.

[0093] The invention is further illustrated by the following non-limiting example.

Example 1: Exemplary fenofibrate formulation

[0094] A particulate fenofibrate composition is made by a process comprising forming a solution of a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units, e.g., EUDRAGIT® E-100 or EUDRAGIT® E PO, in a buffered aqueous solution comprising alcohol as a wetting agent. To make the solution, 36 g of EUDRAGIT® E-100 or EUDRAGIT® E PO is dissolved in 613 g of water and 90 g of denatured ethanol containing 36 g sodium phosphate monobasic. 225 g of fenofibrate is added to the solution of pH-sensitive copolymer to form a fenofibrate suspension. The fenofibrate suspension is milled in a Dyno-Mill to produce a fenofibrate nanoparticle suspension. The fenofibrate nanoparticle suspension is sprayed over a powder bed comprising 868 g calcium phosphate particles having a diameter of 180 micrometers (A-TAB) to form granules having the EUDRAGIT® polymer and fenofibrate nanoparticles dispersed on the surface of the inert cores. Spraying is performed in a fluid bed granulator. The fenofibrate nanoparticles have an effective average particle size of 200-700 nm, specifically 300 nm, and a D_{90} of not more than 1.5 micrometers, specifically 590 nanometers. The particle size was measured with Malvern Mastersizer S with a mixture of dispersant containing water, ethanol, EUDRAGIT® polymer, and sodium phosphate monobasic.

[0095] The overall composition is given in Table 1.

Table 1.

Component	Mg/tablet	Wt %
Fenofibrate	145	8.53
Sodium phosphate monobasic monohydrate	23.3	1.36
EUDRAGIT® E-100 or EUDRAGIT® E PO	23.2	1.36
Dibasic Calcium phosphate USP (A-tab)	1461	85.9
Croscarmellose sodium, Ac-Di-Sol	40	2.35
Magnesium stearate	8	0.47
Purified water	395*	
Denatured alcohol	58*	
	1700	100

34

*Removed during process

[0096] The fenofibrate-containing granules are then blended with Ac-Di-Sol. The screened magnesium stearate is added in to the blend to form a final blend. The final blend is compressed into tablets.

Example 2: Biostudy of exemplary fenofibrate formulation

[0097] As used herein, for the purposes of biostudy and the determination of bioequivalence, a fasted patient is defined as a patient who does not eat any food, i.e., fasts for at least 10 hours before the administration of a dosage form of fenofibrate and who does not eat any food and continues to fast for at least 4 hours after the administration of the dosage form. The dosage form is administered with 240 ml of water during the fasting period, and water can be allowed ad libitum after 2 hours.

[0098] The study was designed as a randomized, single-dose two-way crossover to compare the pharmacokinetic parameters of the invention again that of TRICOR®. Twelve healthy adult subjects participated in this comparison study and 11 of the subjects completed the study. Subjects received two separate drug administration treatments in assigned periods, one treatment per period, according to the randomization schedule. Dosing days were separated by a washout period of at least seven days. Blood samples were drawn prior to dosing (pre-dose) and at 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 36, and 48 hours post-dose. The samples were then analyzed for fenofibric acid.

[0099] The following pharmacokinetic parameters may be determined from the plasma concentration data.

[0100] The area under the plasma concentration versus time curve [AUC_t] may be calculated using the linear trapezoidal rule from the zero time point to the last measured concentration.

[0101] The area under the plasma concentration versus time curve from zero to infinity [$AUC_{0-\infty}$] may be calculated by adding C_t/K_{elim} to AUC where C_t is the last measured concentration and K_{elim} is the elimination rate constant.

[0102] The maximum observed plasma concentration [$C_{\max}$] may be obtained by inspection. The $C_{\max}$ may also be designated as CMAX.

[0103] The time to maximum plasma concentration [$T_{\max}$] may be obtained by inspection. If the same maximum plasma concentration occurs at more than one time point, the first may be chosen as $T_{\max}$.

[0104] The terminal elimination rate constant [K_{elm}] may be obtained from the slope of the line, fitted by linear least squares regression, through the terminal points of the $\ln(\text{base } e)$ of the concentration versus time plot for these points.

[0105] The half-life [$T_{1/2}$] may be calculated by the equation $T_{1/2} = 0.693/K_{\text{elm}}$.

[0106] The data for 11 individual subjects is given in Table 2 and Figures 1-11 and the average data in Table 3 and Figure 12.

Table 2: Pharmacokinetic parameters for individual human subjects

Subject	Treatment	AUC _{0-t} , hr*ng/ml	AUC _{0-∞} , hr*ng/ml	Cmax, ng/ml	Tmax, hr
1	Invention	72532	94785	2878	5
	TRICOR®	144630	170426	10668	1.5
2	Invention	178706	230224	10313	6
	TRICOR®	203088	229417	16481	2
4	Invention	161163	218798	9740	5
	TRICOR®	233268	276955	17075	1.51
5	Invention	93427	118168	4371	3.5
	TRICOR®	151112	161377	12941	1.5
6	Invention	106373	157308	4861	4
	TRICOR®	176647	201225	13362	1.5
7	Invention	36501		946	36
	TRICOR®	164042	184255	11427	3.5
8	Invention	63421	118015	2889	4
	TRICOR®	138052	155202	12332	2

9	Invention	83403	95412	6613	3.5
	TRICOR®	137297	150641	14255	2.5
10	Invention	156740	200415	10077	5
	TRICOR®	120330	214656	5181	5.05
11	Invention	1494439	209197	9273	9
	TRICOR®	237632	321628	10481	5
12	Invention	54000	165825	1494	5
	TRICOR®	117399	136651	8634	1.52

Table 3: Averaged non-transformed pharmacokinetic parameters and ratios for inventive formulation and TRICOR®:

	Inventive	TRICOR®,	% Ratio	90% Confidence Interval (Lower limit, upper limit)
C _{max} (ng/ml)	5822	12170	0.478	(0.267, 0.689)
AUC _{0-t} (hr*ng/ml)	105549	167270	0.631	(0.494, 0.767)
AUC _{0-INF} (hr*ng/ml)	158704	201640	0.787	(0.665, 0.908)

Table 4: Ln-transformed Geometric Means for inventive dosage and TRICOR®:

	Inventive	TRICOR®	% Ratio	90% Confidence Interval (Lower limit, upper limit)
C _{max} (ng/ml)	4540	11669	0.389	(0.238, 0.638)
AUC _{0-t} (hr*ng/ml)	94269	162726	0.579	(0.450, 0.746)
AUC _{0-INF} (hr*ng/ml)	152085	194895	0.780	(0.674, 0.903)

[0107] On average, the pharmacokinetic parameters for the inventive dosage form indicate that the tablet tested may not be bioequivalent to TRICOR®. However, the results for several individual subjects suggest that the inventive dosage form can be bioequivalent to

TRICOR®. For example, subject 2 (Figure 2), 9 (Figure 8), 10 (Figure 9), and 11 (Figure 10) exhibit very good absorption compared to TRICOR®.

[0108] Without being held to theory, it is believed that the bioavailability of the inventive dosage form may be affected by the tableting process. In order to determine if tableting had an effect on bioavailability, a similar biostudy is being performed on the fenofibrate granules from example 1 in the form of a capsule rather than a tablet. If the inventive fenofibrate capsule has pharmacokinetic parameters that more closely match TRICOR®, then one of several approaches can be used to modify the dosage form of Example 1. In order to facilitate release of the fenofibrate granules from the tablet, additional excipients such as a disintegrant can be added to the tablet. Alternatively, or in addition, prior to tableting, the fenofibrate granules can be coated with a coating composition suitable to protect the fenofibrate granules during the tableting process. Suitable coating compositions for the fenofibrate granules include surfactants, water soluble and water insoluble polymers as described above.

Example 3: Stability of fenofibrate suspension

[0109] Fenofibrate suspensions may be formulated as shown in Table 5.

Table 5.

Milling suspension compositions	% Weight
Fenofibrate	10 to 22.5
Sodium Phosphate Monobasic Monohydrate	1 to 5
EUDRAGIT EPO	1 to 5
Ethanol	0 to 10
Water	12 to 57.5
Total	100

[0110] Suspensions falling within the parameters set forth in Table 5 were formulated. The size of fenofibrate nanoparticles in suspension were measured as a function of time. Particle size was measured by Malvern light scattering. Figure 14 shows the particle size data for an initial time point, shortly after milling. The effective average particle size is about 260 nm. Figure 15 shows the particle size data for a fenofibrate suspension stored at

room temperature for 3 days. The effective average particle size is about 323 nm. Figure 16 shows the particle size data for a fenofibrate suspension stored at room temperature for 7 days. The effective average particle size is about 254 nm. Figure 17 shows the particle size data for a fenofibrate suspension stored at room temperature for 12 days. The effective average particle size is about 243 nm. Thus, for 12 days and beyond the fenofibrate particle size in the suspension is stable.

[0111] The terms "a" and "an" do not denote a limitation of quantity, but rather denote the presence of at least one of the referenced item. The term "or" means "and/or." The terms "comprising," "having," "including," and "containing" are to be construed as open-ended terms (i.e., meaning "including, but not limited to"). Unless defined otherwise, technical and scientific terms used herein have the same meaning as is commonly understood by one of skill in the art to which this invention belongs. The endpoints of all ranges directed to the same component or property are inclusive and independently combinable.

[0112] Embodiments of this invention are described herein, including the best mode known to the inventors for carrying out the invention. Variations of those preferred embodiments would become apparent to those of ordinary skill in the art upon reading the foregoing description. The inventors expect skilled artisans to employ such variations as appropriate, and the inventors intend for the invention to be practiced otherwise than as specifically described herein. Accordingly, this invention includes all modifications and equivalents of the subject matter recited in the claims appended hereto as permitted by applicable law. Moreover, any combination of the above-described elements in all possible variations thereof is encompassed by the invention unless otherwise indicated herein or otherwise clearly contradicted by context.

[0113] What is claimed is:

CLAIMS

1. A fenofibrate composition comprising fenofibrate nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, and a particle sequestrant.
2. The fenofibrate composition of claim 1, comprising no added surfactant, phospholipid, or a combination thereof.
3. The fenofibrate composition of claim 1, further comprising the fenofibrate nanoparticles and the particle sequestrant disposed on an inert core particle to form a fenofibrate granulate.
4. The fenofibrate composition of claim 3, wherein the inert core particle comprises a sugar, microcrystalline cellulose, calcium phosphate, lactose, a polymer, or a combination comprising one or more of the foregoing inert core particles.
5. The fenofibrate composition of claim 1, wherein the particle sequestrant comprises a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units.
6. The fenofibrate composition of claim 1, wherein the particle sequestrant comprises a butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate copolymer.
7. The fenofibrate composition of claim 3, wherein the particle sequestrant comprises a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units.
8. The fenofibrate composition of claim 3, wherein the particle sequestrant comprises butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate copolymer.
9. The fenofibrate composition of claim 1, wherein the fenofibrate composition is in a treatment form that is bioequivalent to the reference drug product of NDA #021656.

10. The fenofibrate composition of claim 1, wherein the composition is in a treatment form that exhibits a ratio of a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of the composition to a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of a reference drug of within about 0.80 to about 1.25 and a ratio of a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of the composition to a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of a reference drug of within about 0.80 to about 1.25;

wherein the reference drug is the reference drug product of NDA #021656.

11. The fenofibrate composition of claim 1, wherein the fenofibrate composition is in a treatment form that is bioequivalent to 145 or 48 mg TriCor®.

12. The fenofibrate composition of claim 1, wherein the composition is in a treatment form that exhibits a ratio of a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of the composition to a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of a reference drug of within about 0.80 to about 1.25 and a ratio of a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of the composition to a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of a reference drug of within about 0.80 to about 1.25;

wherein the reference drug is 145 or 48 mg fenofibrate formulations comprising nanoparticles of fenofibrate having associated with the surface thereof a surface stabilizer comprising hypromellose, sodium lauryl sulfate and dioctyl sodium sulfosuccinate.

13. The fenofibrate composition of claim 1, wherein the fenofibrate composition redisperses in a biorelevant medium.

14. A fenofibrate composition comprising fenofibrate nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, and a particle sequestrant, wherein the composition is in a treatment form that exhibits a ratio of a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of the composition administered in a non-fasted state to a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of the composition administered in a fasted state of within about 0.80 to about 1.25, and a ratio of a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of the composition administered in a non-fasted state to a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of the composition administered in a fasted state of within about 0.80 to about 1.25.

15. The fenofibrate composition of claim 14, comprising no added surfactant, phospholipid, or a combination thereof.

16. The fenofibrate composition of claim 14, further comprising the fenofibrate nanoparticles and the particle sequestrant disposed on an inert core particle to form a fenofibrate granulate.

17. The fenofibrate composition of claim 16, wherein the inert core particle comprises a sugar, microcrystalline cellulose, calcium phosphate, lactose, a polymer, or a combination of one or more of the foregoing inert core particles.

18. The fenofibrate composition of claim 14, wherein the particle sequestrant is a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units.

19. The fenofibrate composition of claim 14, wherein the particle sequestrant comprises butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate copolymer.

20. The fenofibrate composition of claim 16, wherein the particle sequestrant comprises a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units.

21. The fenofibrate composition of claim 16, wherein the particle sequestrant comprises a butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate copolymer.
22. The fenofibrate composition of claim 14, wherein the fenofibrate composition redisperses in a biorelevant medium.
23. A fenofibrate composition comprising
fenofibrate nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, and
a particle sequestrant, wherein the composition has less than a 25% difference in both $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} when measured under fasted compared to non-fasted conditions.
24. The fenofibrate composition of claim 23, wherein the composition has less than a 20% difference in the $AUC_{0-\infty}$ and the C_{max} when measured under fasted compared to non-fasted conditions.
25. The fenofibrate composition of claim 23, comprising no added surfactant, phospholipid, or a combination thereof.
26. The fenofibrate composition of claim 23, further comprising the fenofibrate nanoparticles and the particle sequestrant disposed on an inert core particle to form a fenofibrate granulate.
27. The fenofibrate composition of claim 26, wherein the inert core particle comprises a sugar; microcrystalline cellulose; calcium phosphate, lactose; a polymer; or a combination of one or more of the foregoing inert core particles.
28. The fenofibrate composition of claim 23, wherein the particle sequestrant comprises a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units.
29. The fenofibrate composition of claim 23, wherein the particle sequestrant comprises butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate copolymer.

30. The fenofibrate composition of claim 26, wherein the particle sequestrant is a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units.

31. The fenofibrate composition of claim 26, wherein the particle sequestrant is butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate copolymer.

32. The fenofibrate composition of claim 23, wherein the fenofibrate composition redisperses in a biorelevant medium.

33. A fenofibrate composition comprising fenofibrate nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, and

a particle sequestrant, in a treatment form having an AUC_{0-1} that is within a lower confidence interval limit of 80% and an upper confidence interval limit of 125% of 144652 hr*ng/ml, an $AUC_{0-\infty}$ that is within a lower confidence interval limit of 80% and an upper confidence interval limit of 125% of 167445 hr*ng/ml, and a C_{max} that is within a lower confidence interval limit of 80% and an upper confidence interval limit of 125% of 10485 ng/ml.

34. The fenofibrate composition of claim 33, comprising no added surfactant, phospholipid, or a combination thereof.

35. The fenofibrate composition of claim 33, further comprising the fenofibrate nanoparticles and the particle sequestrant disposed on an inert core particle.

36. The fenofibrate composition of claim 35, wherein the inert core particle comprises a sugar; microcrystalline cellulose; calcium phosphate, lactose; a polymer; or a combination of one or more of the foregoing inert core particles.

37. The fenofibrate composition of claim 33, wherein the particle sequestrant comprises a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units.

38. The fenofibrate composition of claim 33, wherein the particle sequestrant comprises a butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate copolymer.

39. The fenofibrate composition of claim 35, wherein the particle sequestrant comprises a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units.

40. The fenofibrate composition of claim 35, wherein the particle sequestrant comprises a butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate copolymer.

41. The fenofibrate composition of claim 33, wherein the fenofibrate composition redisperses in a biorelevant medium.

42. A fenofibrate composition comprising
fenofibrate nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, and
a particle sequestrant, wherein the fenofibrate composition is in a treatment form that has an AUC_{0-1} of 120768 to 156764 hr*ng/ml, an $AUC_{0-\infty}$ of 139040 to 186493 hr*ng/ml, and a C_{max} of 9096 to 11393 ng/ml.

43. The fenofibrate composition of claim 42, comprising no added surfactant, phospholipid, or a combination thereof.

44. The fenofibrate composition of claim 42, further comprising the fenofibrate nanoparticles and the particle sequestrant disposed on an inert core particle to form a fenofibrate granulate.

45. The fenofibrate composition of claim 44, wherein the inert core particle comprises a sugar; microcrystalline cellulose; calcium phosphate, lactose; a polymer; or a combination of one or more of the foregoing inert core particles.

46. The fenofibrate composition of claim 42, wherein the particle sequestrant is a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units.

47. The fenofibrate composition of claim 42, wherein the particle sequestrant is a butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate-copolymer.

48. The fenofibrate composition of claim 44, wherein the particle sequestrant is a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units.

49. The fenofibrate composition of claim 44, wherein the particle sequestrant is a butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate copolymer.

50. The fenofibrate composition of claim 42, wherein the fenofibrate composition redisperses in a biorelevant medium.

51. A fenofibrate composition comprising fenofibrate nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm and no added surfactant, phospholipid, or a combination thereof, wherein the composition is in a treatment form that exhibits a ratio of a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of the composition to a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of a reference drug of within about 0.80 to about 1.25 and a ratio of a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of the composition to a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of a reference drug of within about 0.80 to about 1.25; wherein the reference drug is the reference drug product of NDA #021656.

52. The fenofibrate composition of claim 51, wherein the composition comprises a particle sequestrant.

53. The fenofibrate composition of claim 52, further comprising the fenofibrate nanoparticles and the particle sequestrant disposed on an inert core particle to form a fenofibrate granulate.

54. The fenofibrate composition of claim 53, wherein the inert core particle comprises a sugar; microcrystalline cellulose; calcium phosphate, lactose; a polymer; or a combination of one or more of the foregoing inert core particles.

55. The fenofibrate composition of claim 51, wherein the particle sequestrant comprises a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units.

56. The fenofibrate composition of claim 51, wherein the particle sequestrant comprises a butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate copolymer.

57. The fenofibrate composition of claim 53, wherein the particle sequestrant comprises a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units.

58. The fenofibrate composition of claim 53, wherein the particle sequestrant comprises a butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate copolymer.

59. The fenofibrate composition of claim 51, wherein the fenofibrate composition redisperses in a biorelevant medium.

60. A fenofibrate composition comprising fenofibrate nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, and a particle sequestrant, wherein the composition comprises no added surfactant, phospholipid, or a combination thereof, and further wherein the composition comprises wherein the composition is in a treatment form that exhibits a ratio of a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of the composition administered in a non-fasted state to a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of the composition administered in a fasted state of within about 0.80 to about 1.25, and a ratio of a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of the composition administered in a non-fasted state to a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of the composition administered in a fasted state of within about 0.80 to about 1.25.
61. The fenofibrate composition of claim 60, wherein the composition comprises a particle sequestrant.
62. The fenofibrate composition of claim 61, further comprising the fenofibrate nanoparticles and the particle sequestrant disposed on an inert core particle to form a fenofibrate granulate.
63. The fenofibrate composition of claim 62, wherein the inert core particle comprises a sugar; microcrystalline cellulose; calcium phosphate, lactose; a polymer; or a combination of one or more of the foregoing inert core particles.
64. The fenofibrate composition of claim 61, wherein the particle sequestrant comprises a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units.
65. The fenofibrate composition of claim 61, wherein the particle sequestrant is a butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate-copolymer.
66. The fenofibrate composition of claim 62, wherein the particle sequestrant comprises a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units.

67. The fenofibrate composition of claim 62, wherein the particle sequestrant comprises a butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate-copolymer.

68. The fenofibrate composition of claim 60, wherein the fenofibrate composition redisperses in a biorelevant medium.

69. A fenofibrate composition comprising fenofibrate nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, wherein the composition comprises no added surfactants, phospholipids, or a combination thereof, and wherein the composition has less than a 25% difference in $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} when measured under fasted compared to non-fasted conditions.

70. The fenofibrate composition of claim 69, wherein the composition has less than a 20% difference in $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} when measured under fasted compared to non-fasted conditions.

71. The fenofibrate composition of claim 69, further comprising a particle sequestrant.

72. The fenofibrate composition of claim 71, further comprising the fenofibrate nanoparticles and the particle sequestrant disposed on an inert core particle to form a fenofibrate granulate.

73. The fenofibrate composition of claim 72, wherein the inert core particle comprises a sugar; microcrystalline cellulose; calcium phosphate, lactose; a polymer; or a combination of one or more of the foregoing inert core particles.

74. The fenofibrate composition of claim 71, wherein the particle sequestrant comprises a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units.

75. The fenofibrate composition of claim 71, wherein the particle sequestrant comprises a butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate-copolymer.

76. The fenofibrate composition of claim 72, wherein the particle sequestrant is a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units.

77. The fenofibrate composition of claim 72, wherein the particle sequestrant is a butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate-copolymer.

78. The fenofibrate composition of claim 69, wherein the fenofibrate composition redisperses in a biorelevant medium.

79. A fenofibrate composition comprising
fenofibrate nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, wherein the composition comprises no added surfactants, phospholipids, or a combination thereof, and further wherein the composition is in a treatment form having an AUC_{0-t} is within a lower confidence interval limit of 80% and an upper confidence interval limit of 125% of 144652 hr*ng/ml, the $AUC_{0-\infty}$ is within a lower confidence interval limit of 80% and an upper confidence interval limit of 125% of 167445 hr*ng/ml, and the C_{max} is within a lower confidence interval limit of 80% and an upper confidence interval limit of 125% of 10485 ng/ml.

80. The fenofibrate composition of claim 79, wherein the composition comprises a particle sequestrant.

81. The fenofibrate composition of claim 80, wherein the fenofibrate nanoparticles and the particle sequestrant are disposed on an inert core particle to form a fenofibrate granulate.

82. The fenofibrate composition of claim 81, wherein the inert core particle comprises a sugar; microcrystalline cellulose; calcium phosphate, lactose; a polymer; or a combination of one or more of the foregoing inert core particles.

83. The fenofibrate composition of claim 80, wherein the particle sequestrant comprises a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid soluble (meth)acrylate units.

u9

y9

80

84. The fenofibrate composition of claim 80, wherein the particle sequestrant comprises a butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate copolymer.

85. The fenofibrate composition of claim 81, wherein the particle sequestrant is a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units.

86. The fenofibrate composition of claim 81, wherein the particle sequestrant comprises a butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate copolymer.

87. The fenofibrate composition of claim 79, wherein the fenofibrate composition redisperses in a biorelevant medium.

88. An active agent composition comprising
active agent nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, and

a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units, wherein the active agent nanoparticles and the copolymer are disposed on an inert core particle.

89. The active agent composition of claim 88, wherein the active agent composition redisperses in a biorelevant medium.

90. The active agent composition of claim 88, wherein the inert core particle comprises a sugar, microcrystalline cellulose, calcium phosphate, lactose, a polymer, or a combination of one or more of the foregoing inert core particles.

91. The active agent composition of claim 88, wherein the copolymer is a butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate copolymer.

50

92. The active agent composition of claim 88, wherein the composition is bioequivalent under fasted and non-fasted conditions, wherein the composition exhibits a ratio of a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of the composition administered in a non-fasted state to a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of the composition administered in a fasted state of within about 0.80 to about 1.25, and a ratio of a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of the composition administered in a non-fasted state to a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of the composition administered in a fasted state of within about 0.80 to about 1.25.

93. The active agent composition of claim 88, wherein the active agent is substantially water insoluble.

94. The active agent composition of claim 93, wherein the active agent is fenofibrate, metaxalone, or oxcarbazepine.

95. The active agent composition of claim 88, comprising no added surfactant, phospholipids, or a combination thereof.

96. The active agent composition of claim 88, wherein the composition has less than a 25% difference in $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} when measured under fasted compared to non-fasted conditions.

97. An active agent composition comprising active agent nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, and

a particle sequestrant, wherein the composition comprises no surfactants or phospholipids, and further wherein the active agent nanoparticles and the particle sequestrant are disposed on an inert core particle to form a fenofibrate granulate, and the active agent composition redisperses in a biorelevant medium.

98. The composition of claim 97, wherein the particle sequestrant comprises a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units.

99. The active agent composition of claim 97, wherein the inert core particle comprises a sugar; microcrystalline cellulose; calcium phosphate, lactose; a polymer; and combinations comprising one or more of the foregoing inert core particles.

100. The active agent composition of claim 97, wherein the particle sequestrant comprises a butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate copolymer.

101. The active agent composition of claim 97, wherein the composition is bioequivalent under fasted and non-fasted conditions, wherein the composition exhibits a ratio of a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of the composition administered in a non-fasted state to a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of the composition administered in a fasted state of within about 0.80 to about 1.25, and a ratio of a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of the composition administered in a non-fasted state to a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of the composition administered in a fasted state of within about 0.80 to about 1.25.

102. The active agent composition of claim 97, wherein the active agent is substantially water insoluble.

103. The active agent composition of claim 102, wherein the active agent comprises fenofibrate, metaxalone, or oxcarbazepine.

104. The active agent composition of claim 97, wherein the composition has less than a 25% difference in $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} when measured under fasted compared to non-fasted conditions.

53

105. An active agent composition comprising active agent nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, and

a particle sequestrant, wherein the active agent nanoparticles and a particle sequestrant are disposed on an inert core particle, and wherein the particle sequestrant is a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units,

wherein the composition is bioequivalent under fasted and non-fasted conditions, wherein the composition exhibits a ratio of a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of the composition administered in a non-fasted state to a logarithmic transformed geometric mean $AUC_{0-\infty}$ of the composition administered in a fasted state of within about 0.80 to about 1.25, and a ratio of a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of the composition administered in a non-fasted state to a logarithmic transformed geometric mean C_{max} of the composition administered in a fasted state of within about 0.80 to about 1.25.

106. The active agent composition of claim 105, wherein the active agent is substantially water insoluble.

107. The active agent composition of claim 106, wherein the active agent comprises fenofibrate, metaxalone, or oxcarbazepine.

108. The active agent composition of claim 105, comprising no added surfactant, phospholipids, or a combination thereof.

53

54

109. An active agent composition comprising active agent nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, and

a particle sequestrant, wherein the active agent nanoparticles and the particle sequestrant are disposed on an inert core particle, and wherein the particle sequestrant is a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units, and further wherein the composition has less than a 25% difference in $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} when measured under fasted compared to non-fasted conditions.

110. The active agent composition of claim 109, wherein the active agent is substantially water insoluble.

111. The active agent composition of claim 110, wherein the active agent comprises fenofibrate, metaxalone, or oxcarbazepine.

112. The active agent composition of claim 109, comprising no added surfactant, phospholipids, or a combination thereof.

113. A method of improving bioavailability of an active agent, comprising administering an active agent dosage form, the active agent dosage form comprising active agent nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, wherein the active agent nanoparticles and a particle sequestrant are disposed on an inert core particle, and wherein the particle sequestrant is a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units.

114. The method of claim 113, wherein the active agent is substantially water insoluble.

115. The method of claim 114, wherein the active agent comprises fenofibrate, metaxalone, or oxcarbazepine.

116. The method of claim 113, comprising no added surfactant, phospholipids, or a combination thereof.

59

117. The method of claim 113, and wherein the active agent composition redisperses in a biorelevant medium.

118. A method of improving bioavailability of an active agent, comprising administering an active agent dosage form, the active agent dosage form comprising active agent nanoparticles having an effective average particle size of less than 2000 nm, wherein the active agent nanoparticles and a particle sequestrant are disposed on an inert core particle, wherein the composition comprises no surfactants or phospholipids, and wherein the active agent composition redisperses in a biorelevant medium.

119. The method of claim 118, wherein the active agent is substantially water insoluble.

120. The method of claim 118, wherein the active agent comprises fenofibrate, metaxalone, or oxcarbazepine.

121. The fenofibrate composition of claim 3, further comprising a coating composition substantially coating the fenofibrate granulate.

122. The fenofibrate composition of claim 121, wherein the coating composition comprises a surfactant, a water soluble polymer, a water insoluble polymer, or a combination of the foregoing.

123. The fenofibrate composition of claim 14, further comprising a coating composition substantially coating the fenofibrate granulate.

124. The fenofibrate composition of claim 123, wherein the coating composition comprises a surfactant, a water soluble polymer, a water insoluble polymer, or a combination of the foregoing.

125. The fenofibrate composition of claim 14 in the form of a tablet, wherein the tablet comprises a disintegrant.

126. The fenofibrate composition of claim 23, further comprising a coating composition substantially coating the fenofibrate granulate.

127. The fenofibrate composition of claim 126, wherein the coating composition comprises a surfactant, a water soluble polymer, a water insoluble polymer, or a combination of the foregoing.

128. The fenofibrate composition of claim 23 in the form of a tablet, wherein the tablet comprises a disintegrant.

129. The fenofibrate composition of claim 33, further comprising a coating composition substantially coating the fenofibrate granulate.

130. The fenofibrate composition of claim 129, wherein the coating composition comprises a surfactant, a water soluble polymer, a water insoluble polymer, or a combination of the foregoing.

131. The fenofibrate composition of claim 33 in the form of a tablet, wherein the tablet comprises a disintegrant.

132. The fenofibrate composition of claim 42, further comprising a coating composition substantially coating the fenofibrate granulate.

133. The fenofibrate composition of claim 132, wherein the coating composition comprises a surfactant, a water soluble polymer, a water insoluble polymer, or a combination of the foregoing.

134. The fenofibrate composition of claim 42 in the form of a tablet, wherein the tablet comprises a disintegrant.

135. The fenofibrate composition of claim 51, further comprising a coating composition substantially coating the fenofibrate granulate.

136. The fenofibrate composition of claim 135, wherein the coating composition comprises a surfactant, a water soluble polymer, a water insoluble polymer, or a combination of the foregoing.

137. The fenofibrate composition of claim 51 in the form of a tablet, wherein the tablet comprises a disintegrant.

138. The fenofibrate composition of claim 60, further comprising a coating composition substantially coating the fenofibrate granulate.

139. The fenofibrate composition of claim 138, wherein the coating composition comprises a surfactant, a water soluble polymer, a water insoluble polymer, or a combination of the foregoing.

140. The fenofibrate composition of claim 60 in the form of a tablet, wherein the tablet comprises a disintegrant.

141. The fenofibrate composition of claim 69, further comprising a coating composition substantially coating the fenofibrate granulate.

142. The fenofibrate composition of claim 141, wherein the coating composition comprises a surfactant, a water soluble polymer, a water insoluble polymer, or a combination of the foregoing.

143. The fenofibrate composition of claim 69 in the form of a tablet, wherein the tablet comprises a disintegrant.

144. The fenofibrate composition of claim 79, further comprising a coating composition substantially coating the fenofibrate granulate.

145. The fenofibrate composition of claim 144, wherein the coating composition comprises a surfactant, a water soluble polymer, a water insoluble polymer, or a combination of the foregoing.

146. The fenofibrate composition of claim 79 in the form of a tablet, wherein the tablet comprises a disintegrant.

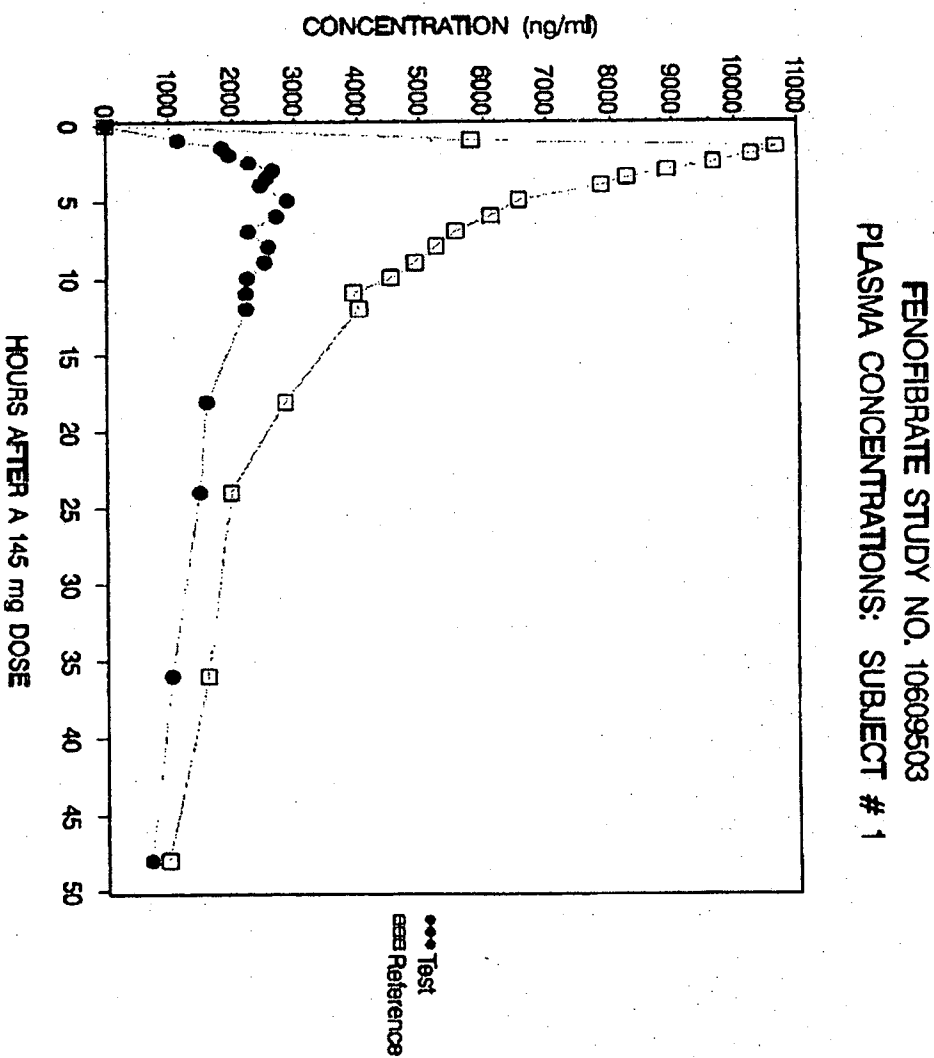
147. A fenofibrate nanoparticle suspension comprising:
an aqueous particle sequestrant solution having dispersed therein fenofibrate nanoparticles and a particle sequestrant, wherein the fenofibrate nanoparticles have an effective average particle size of less than 2000 nm.
148. The fenofibrate nanoparticle suspension of claim 147, comprising no added surfactant, phospholipid, or a combination thereof.
149. The fenofibrate nanoparticle suspension of claim 147, wherein the particle sequestrant comprises a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units.
150. The fenofibrate nanoparticle suspension of claim 147, wherein the particle sequestrant is a butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate copolymer.
151. The fenofibrate nanoparticle suspension of claim 147, wherein the particle sequestrant comprises a pH-sensitive copolymer having both hydrophobic (meth)acrylate units and acid-soluble (meth)acrylate units.
152. The fenofibrate nanoparticle suspension of claim 147, wherein the particle sequestrant comprises butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate copolymer.
153. The fenofibrate nanoparticle suspension of claim 147, wherein the effective average particle size of the fenofibrate nanoparticles changes by no more than 35 % within 2 weeks of a first particle size measurement.
154. The fenofibrate nanoparticle suspension of claim 147, wherein the effective average particle size of the fenofibrate nanoparticles changes by no more than 15 % within 2 weeks of a first particle size measurement.
155. The fenofibrate nanoparticle suspension of claim 147, wherein the concentration of the particle sequestrant is about 1% w/v to about 25% w/v and the concentration of fenofibrate is about 5% w/v to about 45% w/v.

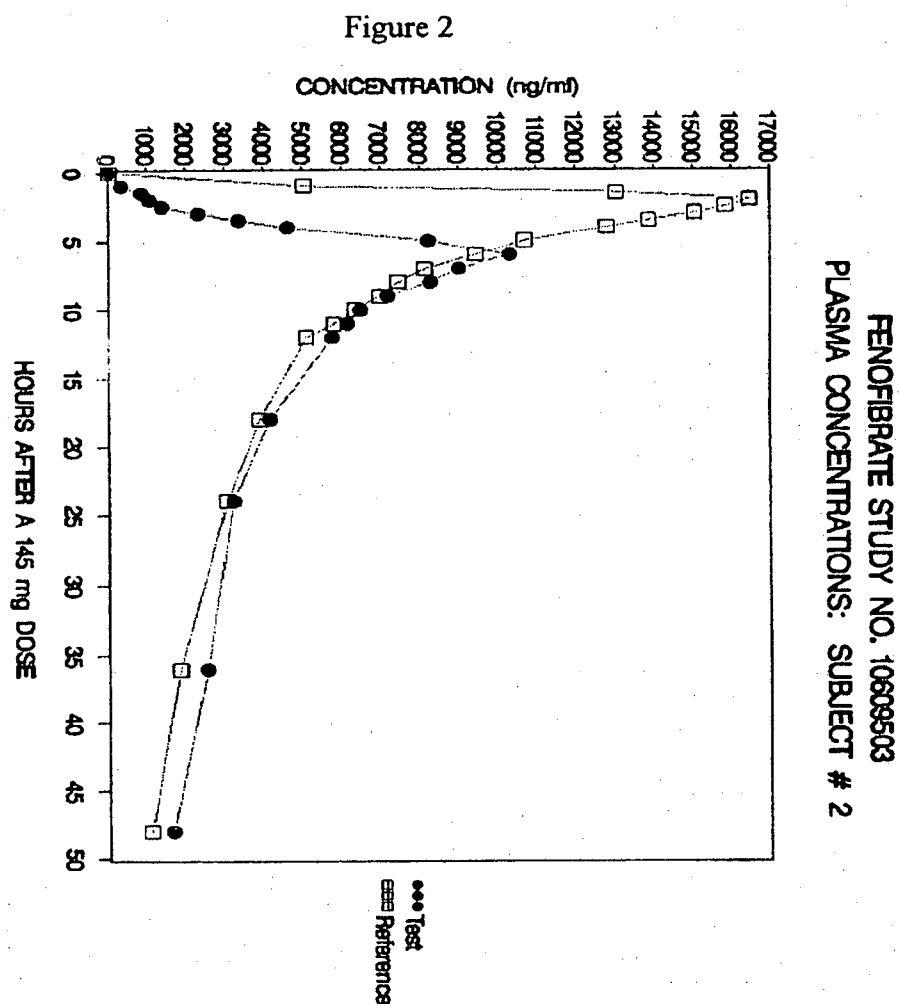
89

156. A fenofibrate nanoparticle suspension consisting essentially of:
an aqueous particle sequestrant solution having dispersed therein fenofibrate nanoparticles, wherein the fenofibrate nanoparticles have an effective average particle size of less than 2000 nm.

157. A fenofibrate nanoparticle suspension consisting of:
an aqueous particle sequestrant solution having dispersed therein fenofibrate nanoparticles, wherein the fenofibrate nanoparticles have an effective average particle size of less than 2000 nm.

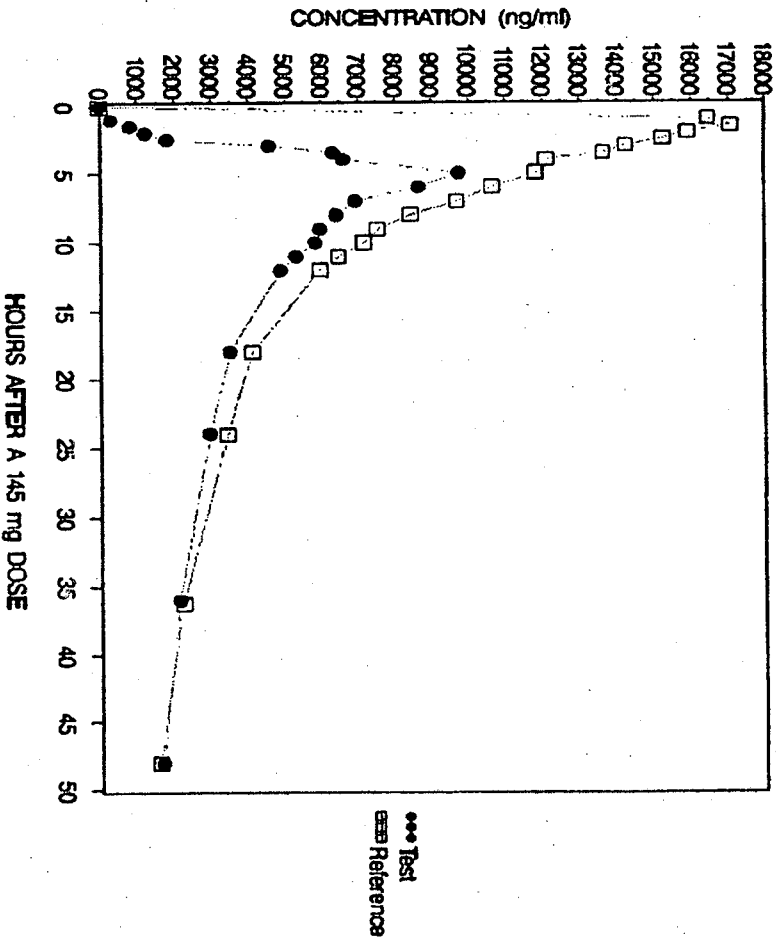
Figure 1





62

Figure 3



FENOFIBRATE STUDY NO. 10609503
PLASMA CONCENTRATIONS: SUBJECT # 4

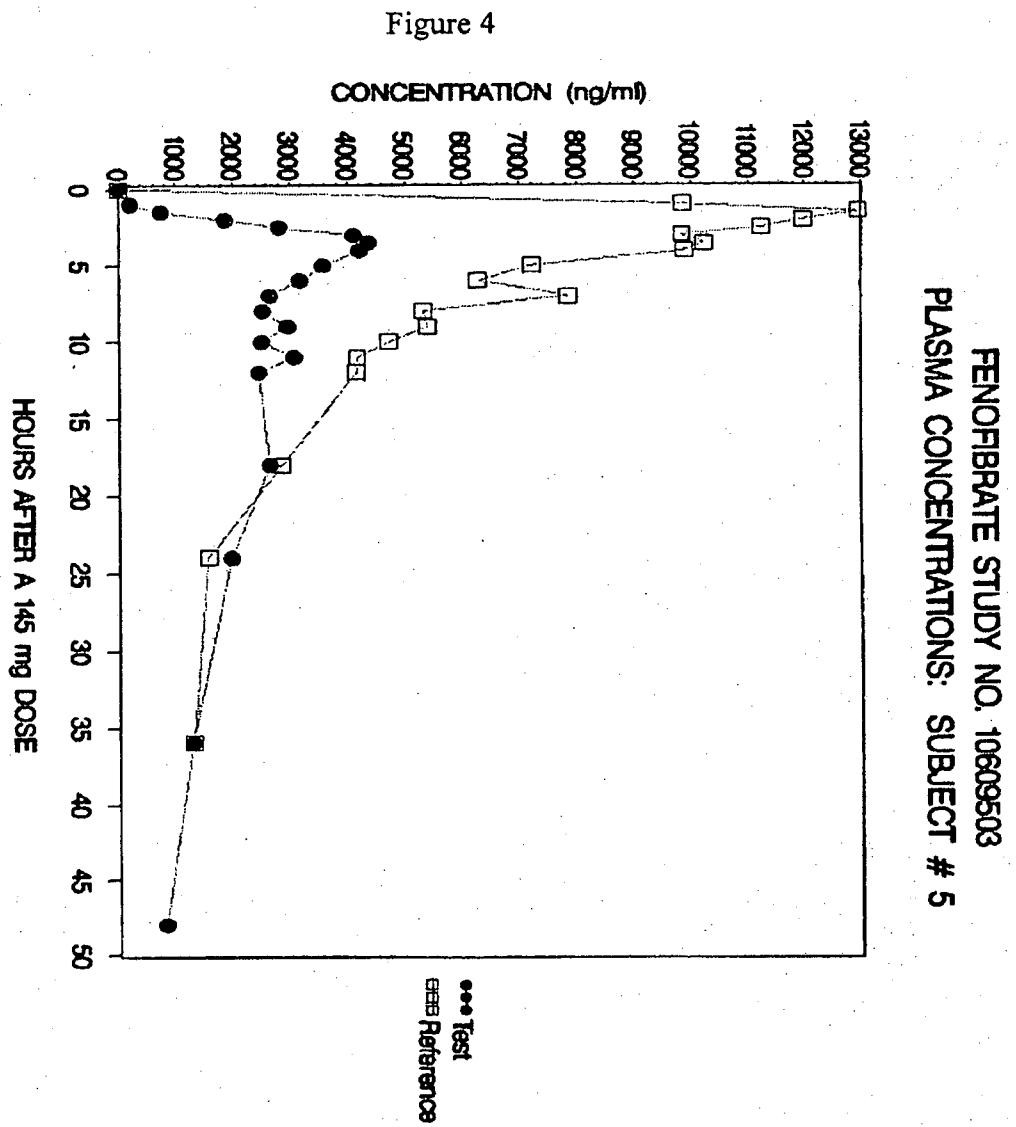
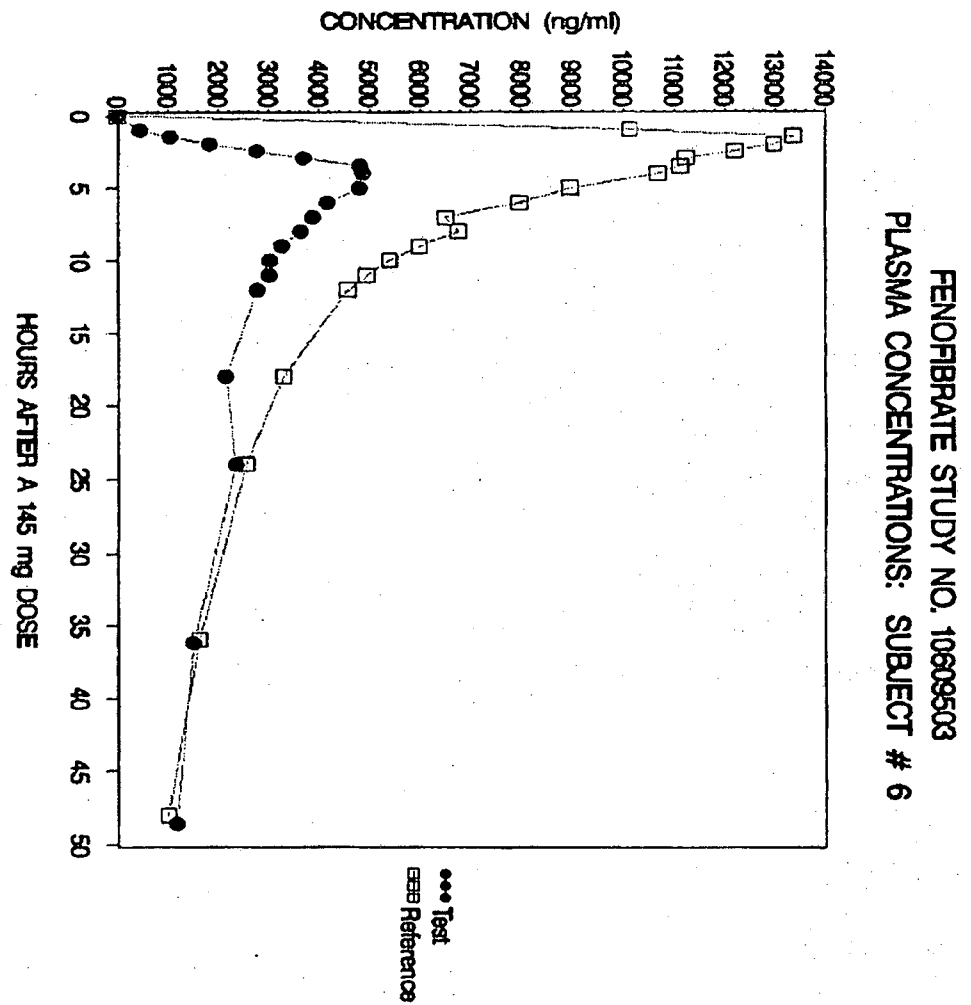
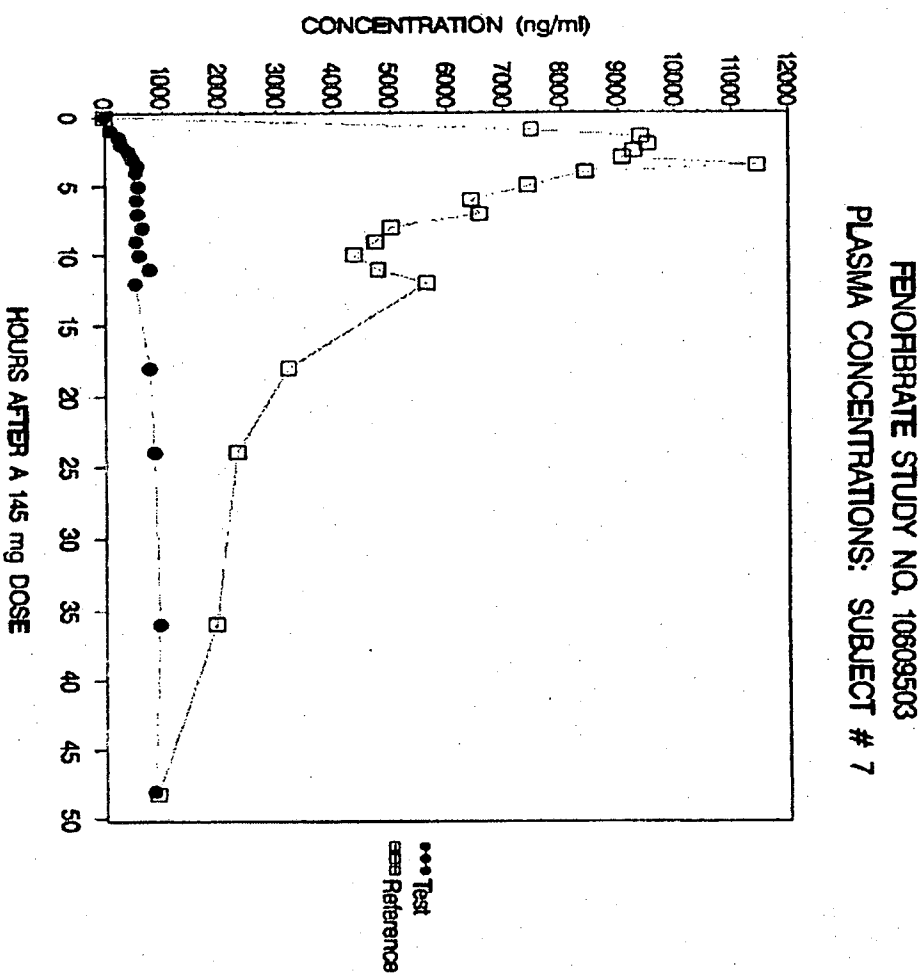


Figure 5



65

Figure 6



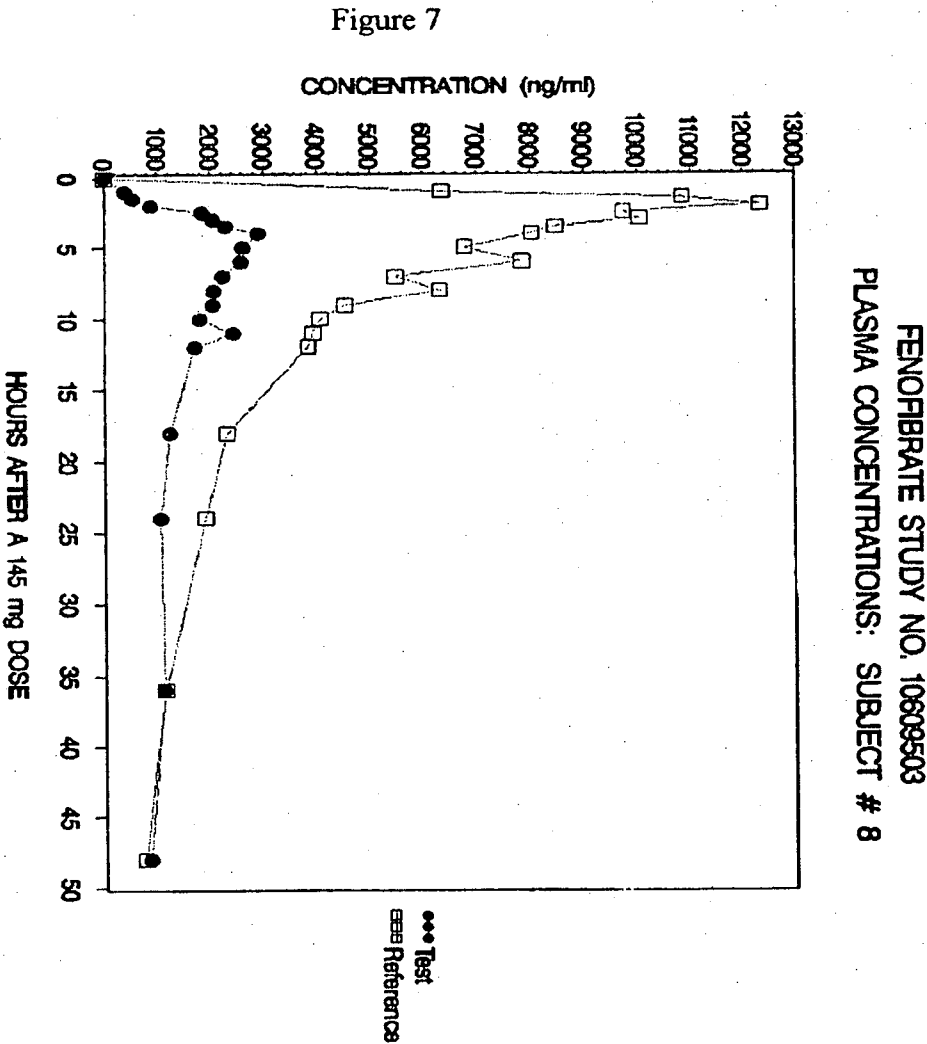


Figure 8

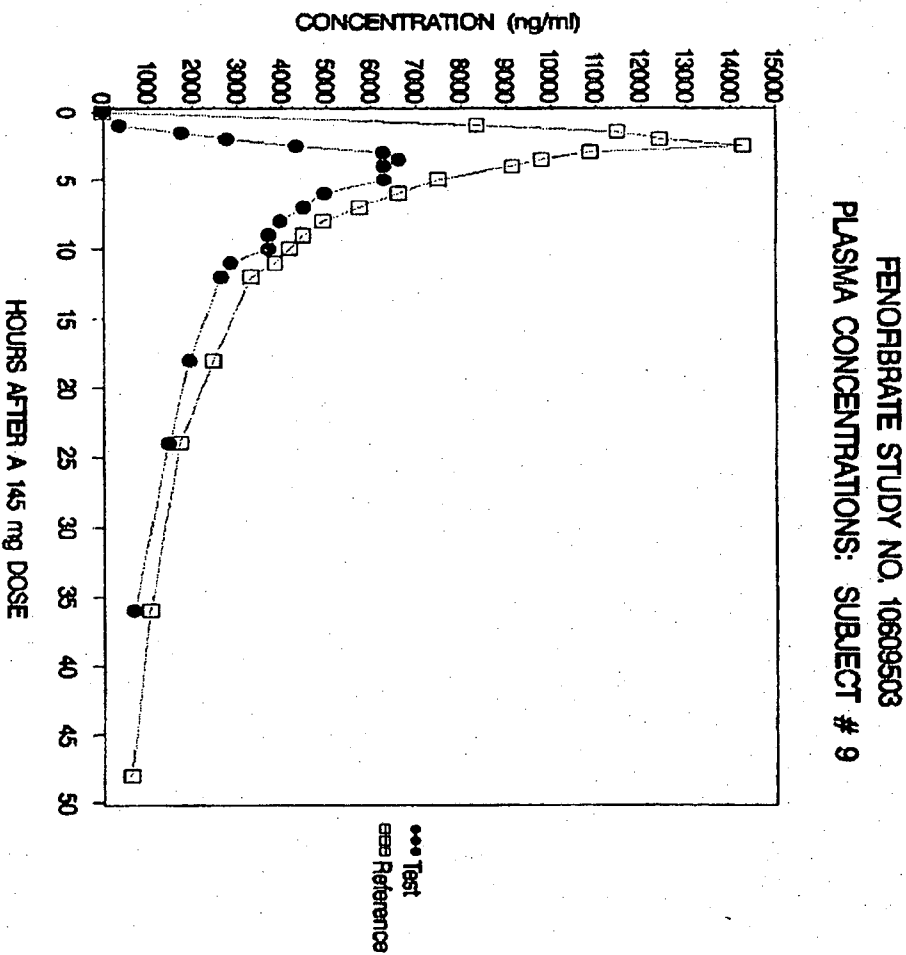


Figure 9

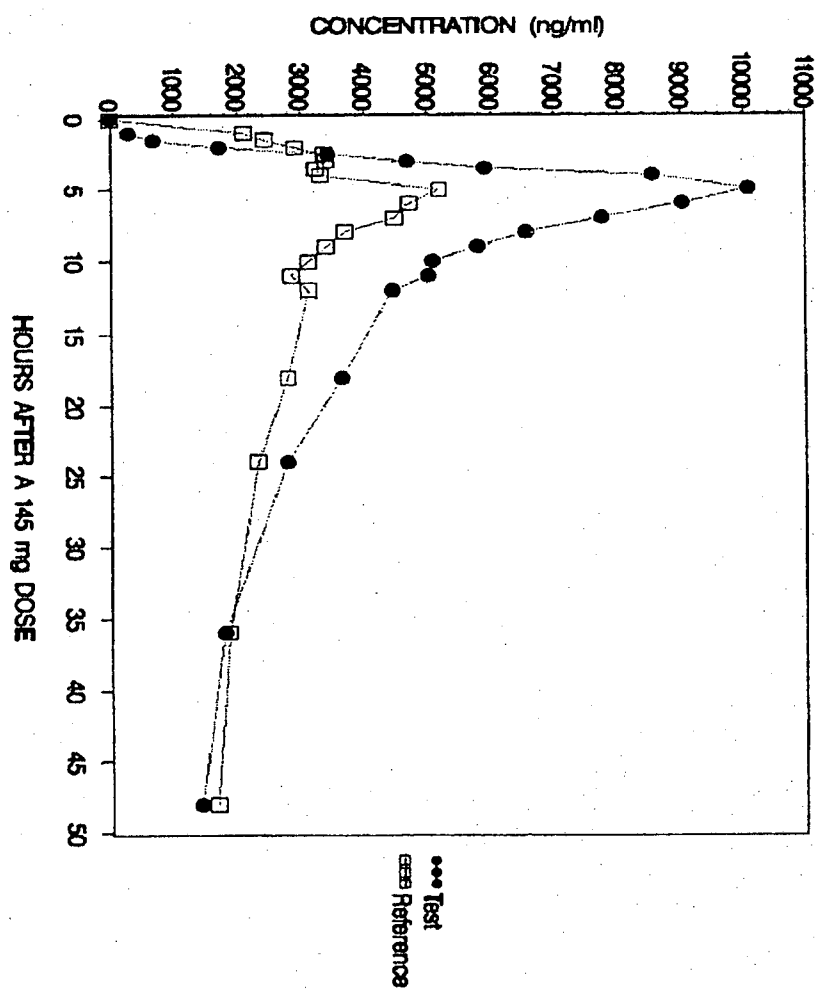
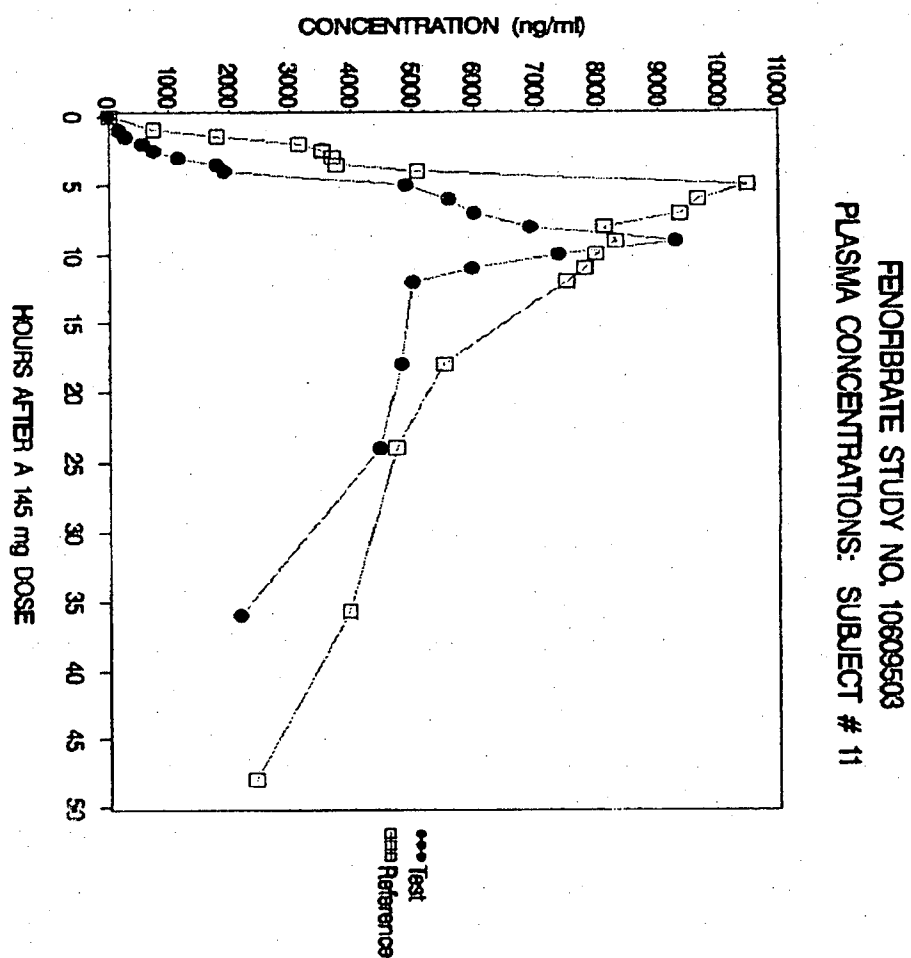
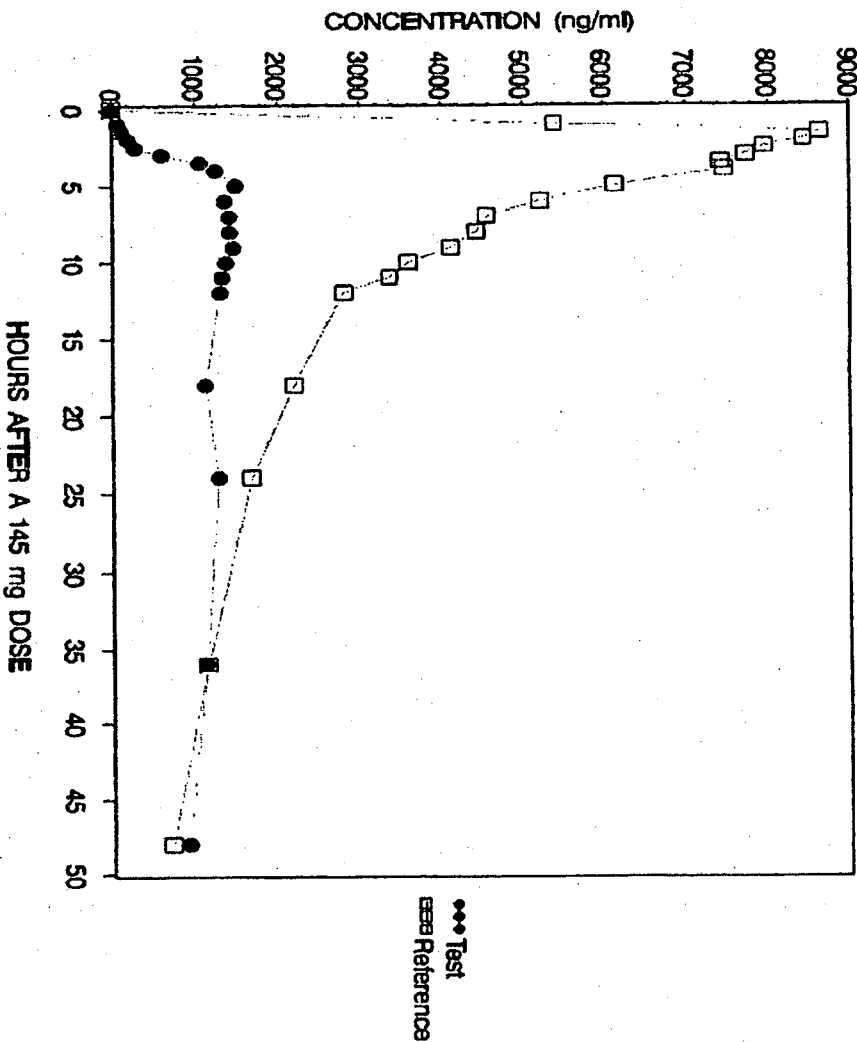


Figure 10



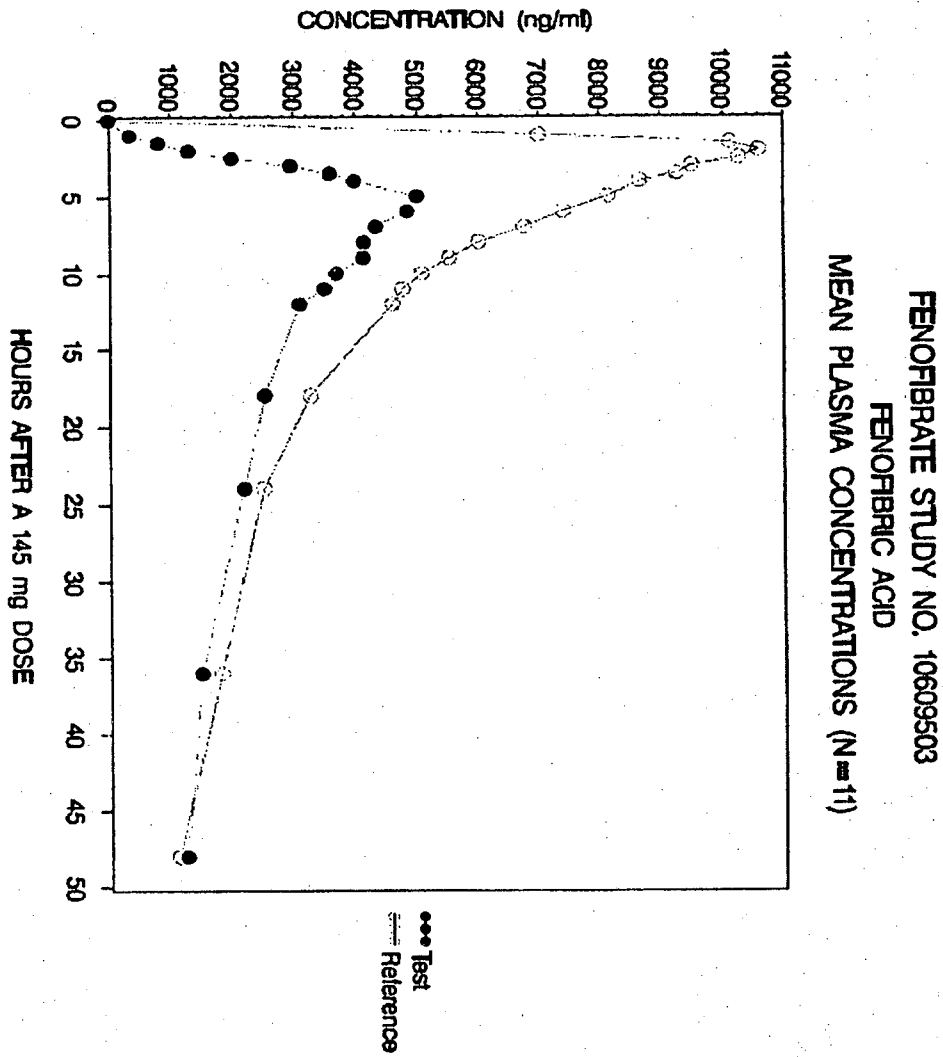
2

Figure 11



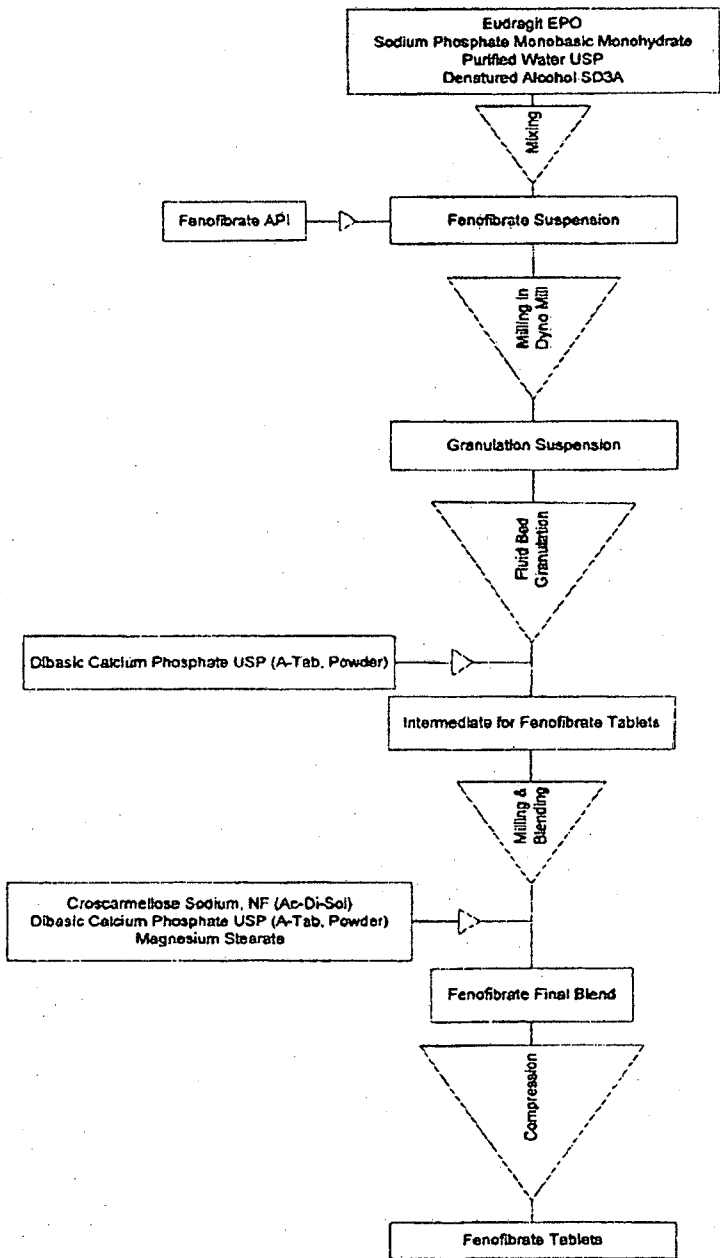
27

Figure 12



72

Figure 13



73.

14 of 15

Figure 14

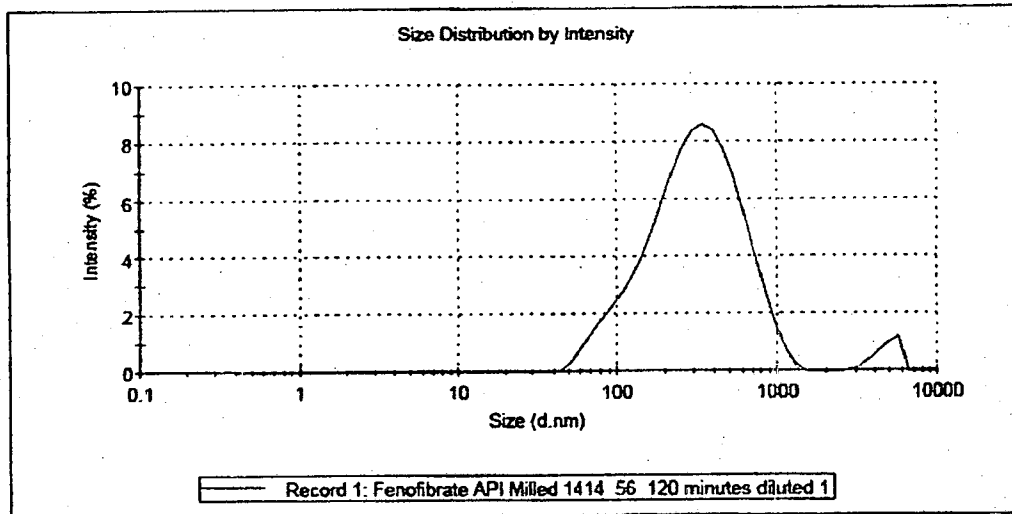
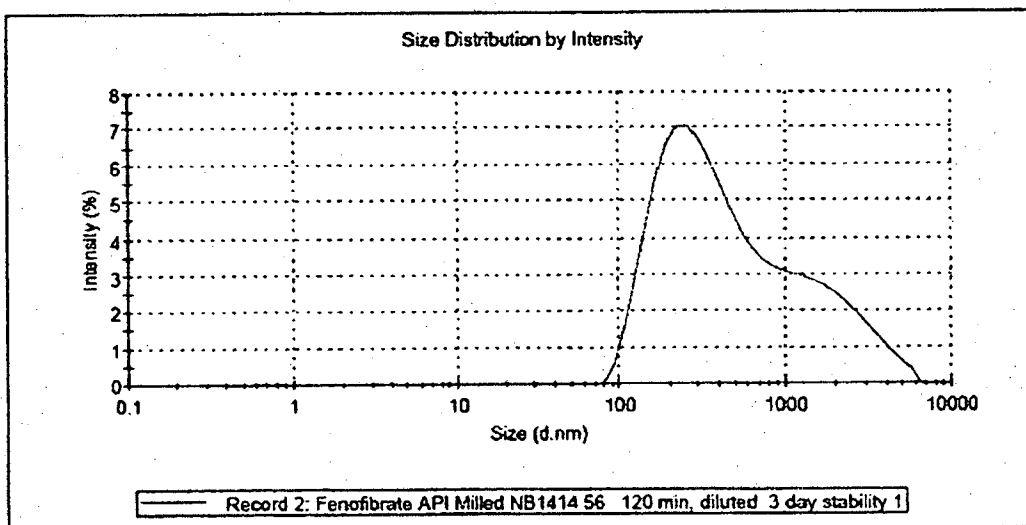


Figure 15



73

74

Figure 16

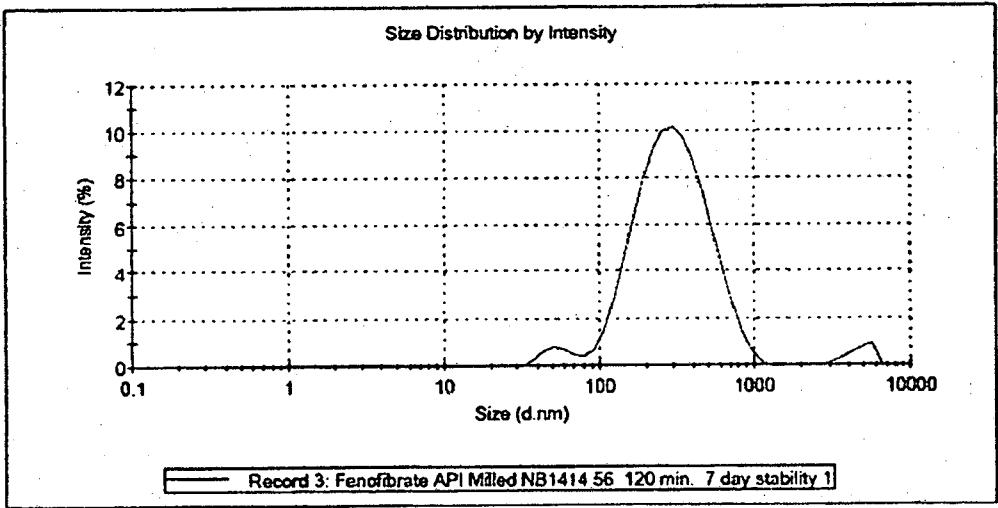
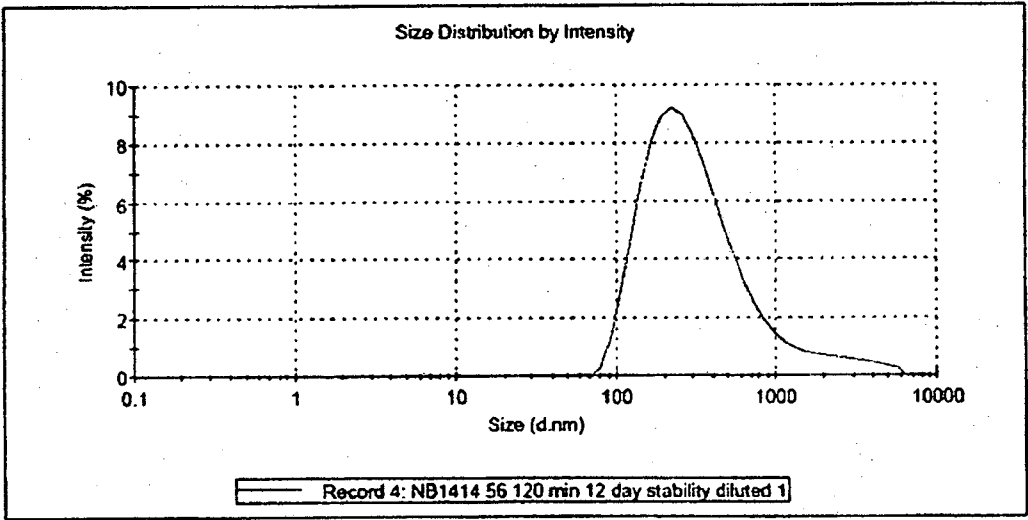


Figure 17



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 January 2008 (03.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/002568 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/216 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)

FENG, Hengsheng [CN/US]; 1 Forage Lane, Cherry Hill, NJ 08003 (US). NIELSEN, Kurt, R. [US/US]; 9 Feldspar Drive, Chadds Ford, PA 19317 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2007/014818

(74) Agent: REIMER, Leah, M.; Cantor Colburn LLP, 55 Grif-
fin Road South, Bloomfield, CT 06002 (US).

(22) International Filing Date: 26 June 2007 (26.06.2007)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/805,823 26 June 2006 (26.06.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): MU-
TUAL PHARMACEUTICAL COMPANY, INC.
[US/US]; 1100 Orthodox Street, Philadelphia, PA 19124
(US).

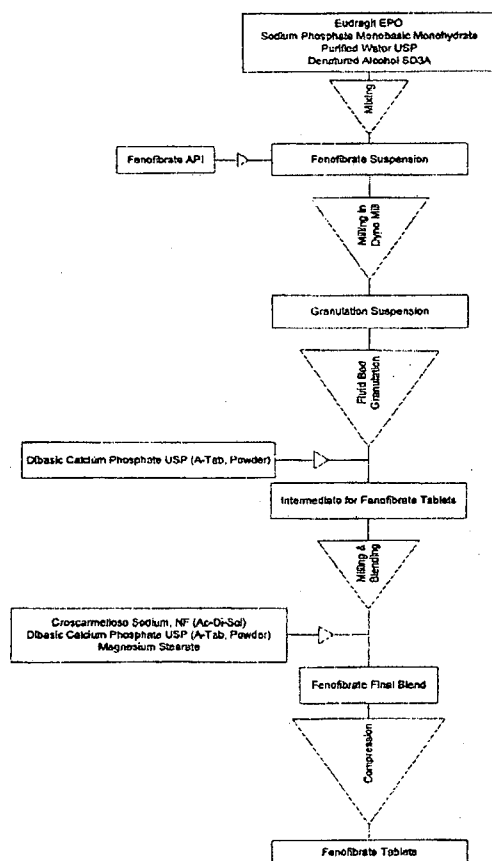
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ARNOLD, Kristen
[US/US]; 104 Rice Drive, Morrisville, PA 19067 (US).

[Continued on next page]

(54) Title: ACTIVE AGENT FORMULATIONS, METHODS OF MAKING, AND METHODS OF USE



(57) Abstract: Active agent compositions comprising active agent particles having an effective average particle size of less than 2000 nm, wherein the compositions comprise a particle sequestrant are disclosed. Compositions having an effective average particle size of less than 2000 nm, wherein the compositions comprise no added surfactants, phospholipids, or combinations thereof, are also disclosed. In some embodiments, the active agent is fenofibrate. In other embodiments, the fenofibrate compositions are in a treatment form that that is bioequivalent to TriCor® 145 mg or 48 mg.

WO 2008/002568 A3

WO 2008/002568 A3



FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— *before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments*

Published:

— *with international search report*

(88) Date of publication of the international search report:

17 April 2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/014818

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/16 A61K9/14 A61K31/216 A61P3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/072784 A1 (SANT VINAYAK [CA] ET AL) 15 April 2004 (2004-04-15) -/--	1,2,5, 9-15,18, 22-25, 28, 32-34, 37, 41-43, 46, 50-52, 55, 59-61, 64, 68-71, 74, 78-80, 83,87, 147-149, 151, 153-157



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 February 2008

Date of mailing of the international search report

04/03/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

GOMEZ GALLARDO, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/014818

78

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	page 2, paragraphs 17,18,20 page 4 - page 5; example 2 ----- WO 03/013474 A (JAGOTEC AG [CH]) 20 February 2003 (2003-02-20)	1-4, 9-17, 22-27, 32-36, 41-45, 50-54, 59-63, 68-73, 78-82, 87,97, 99, 101-104, 118-120, 147,148, 153-157
X	page 1, lines 3-7 page 8, lines 5-24 page 9, lines 11-13 page 14, line 22 - page 15, line 2 page 16 - page 27; examples 1-4 ----- US 2004/058009 A1 (RYDE TUULA [US] ET AL) 25 March 2004 (2004-03-25)	1,2, 9-15, 22-25, 32-34, 41-43, 50-52, 59-61, 68-71, 78-80, 87, 121-148, 153-157
X	page 4, paragraph 28 page 11, paragraph 137 - page 12, paragraph 141 page 14 - page 17; examples 1-5 ----- WO 2006/060817 A (ABBOTT LAB [US]) 8 June 2006 (2006-06-08) page 34 - page 36; examples 6,7; tables 11,12 ----- -/--	1,2, 9-15, 22-25, 32-34, 41-43, 50-52, 59-61, 68-71, 78-80, 87,147, 148, 153-157

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/014818

79

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2001/007669 A1 (LIU RONG RON [US] ET AL) 12 July 2001 (2001-07-12) page 3; example 3 -----	1,2, 9-15, 22-25, 32-34, 41-43, 50-52, 59-61, 68-71, 78-80, 87,147, 148, 153-157
X	WO 03/092659 A (SKYEPHARMA CANADA INC [CA]) 13 November 2003 (2003-11-13) page 80 - page 85; examples 1-8 page 86 - page 88; examples 15-17 -----	1,9-14, 22-24, 32,33, 41,42, 50,147, 153-157
X	CA 2 586 597 A1 (ROEHM GMBH [DE]) 15 June 2006 (2006-06-15) page 51 - page 56; examples 1,4,5,7 -----	88-93, 95-102, 104-106, 108-110, 112-114, 116-119
X	WO 96/25150 A (NANOSYSTEMS LLC [US]) 22 August 1996 (1996-08-22) page 3, lines 4-32 page 5, line 20 - page 6, line 6 page 6, line 20 - page 9, line 13 page 10, lines 11-16 page 11, lines 30-36 -----	97,99, 101,102, 104,118, 119
X	US 4 961 890 A (BOYER JEAN-FRANCOIS [FR]) 9 October 1990 (1990-10-09) column 2, line 5 - column 3, line 18 claims 1-11 ----- -/--	1-124, 126,127, 129,130, 132,133, 135,136, 138,139, 141,142, 144,145, 147-157

79

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/014818

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 841 138 A (CLL PHARMA [FR]) 26 December 2003 (2003-12-26) page 1, lines 1-15 page 10, lines 4-16 page 14, lines 15-19 page 16, lines 20-28 page 23 - page 25; examples 1,2	1,5,6, 9-14,18, 19, 22-24, 28,29, 32,33, 37,38, 41,42, 46,47, 50,125, 128,131, 134,147, 149-157
X	US 6 074 670 A (STAMM ANDRE [FR] ET AL) 13 June 2000 (2000-06-13) column 2, lines 4-19 column 3, lines 13-48 column 3, line 65 - column 4, line 21 column 5, line 58 - column 6, line 33 claims 1-38	1-4, 9-17, 22-27, 32-36, 41-45, 50-54, 59-63, 68-73, 78-82, 87,97, 99, 101-104, 118-148, 153-157
P,X	WO 2007/070082 A (ELAN PHARMA INT LTD [IE]) 21 June 2007 (2007-06-21) page 12, lines 20-24 page 61 - page 62; example 1	88-90, 92,93, 95-99, 101,102, 104-106, 108-110, 112-114, 116-119

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/014818

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 113-120 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/014818

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004072784	A1	15-04-2004	AT 313335 T 15-01-2006
			BR 0210284 A 20-07-2004
			WO 02100439 A1 19-12-2002
			CA 2452806 A1 19-12-2002
			DE 60208237 T2 11-01-2007
			DK 1465665 T3 08-05-2006
			EP 1465665 A1 13-10-2004
			ES 2257556 T3 01-08-2006
			JP 2004534879 T 18-11-2004
			MX PA03011296 A 28-10-2004
			PT 1465665 T 31-05-2006
			US 2005244501 A1 03-11-2005
			US 2003059398 A1 27-03-2003
WO 03013474	A	20-02-2003	EP 1414410 A1 06-05-2004
			JP 2005509596 T 14-04-2005
			US 2005095297 A1 05-05-2005
US 2004058009	A1	25-03-2004	US 2005276974 A1 15-12-2005
			US 2004087656 A1 06-05-2004
			US 2007264348 A1 15-11-2007
			US 2007298115 A1 27-12-2007
WO 2006060817	A	08-06-2006	EP 1827416 A1 05-09-2007
US 2001007669	A1	12-07-2001	NONE
WO 03092659	A	13-11-2003	AU 2003225285 A1 17-11-2003
			CA 2484375 A1 13-11-2003
			EP 1517676 A1 30-03-2005
			JP 2005535582 T 24-11-2005
CA 2586597	A1	15-06-2006	CN 101060835 A 24-10-2007
			DE 102004059792 A1 14-06-2006
			EP 1824457 A1 29-08-2007
			WO 2006061069 A1 15-06-2006
			KR 20070085894 A 27-08-2007
WO 9625150	A	22-08-1996	AT 238770 T 15-05-2003
			AU 4866996 A 04-09-1996
			CA 2212803 A1 22-08-1996
			DE 69627835 D1 05-06-2003
			DE 69627835 T2 19-02-2004
			EP 0812187 A1 17-12-1997
			JP 11500127 T 06-01-1999
			JP 2007112816 A 10-05-2007
			US 5573783 A 12-11-1996
US 4961890	A	09-10-1990	AU 601462 B2 13-09-1990
			AU 7660387 A 11-02-1988
			CA 1293194 C 17-12-1991
			DE 3779009 D1 17-06-1992
			DK 411887 A 09-02-1988
			EP 0256933 A1 24-02-1988
			ES 2041699 T3 01-12-1993
			FR 2602423 A1 12-02-1988
			GR 3004698 T3 28-04-1993
			JP 2571693 B2 16-01-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/014818

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4961890	A		JP 63048212 A NO 873320 A US 4800079 A ZA 8705758 A	29-02-1988 09-02-1988 24-01-1989 27-04-1988
FR 2841138	A	26-12-2003	AT 355829 T AU 2003260621 A1 CA 2490341 A1 DE 60312333 T2 EP 1521574 A1 ES 2283821 T3 WO 2004000279 A1 JP 2005533802 T KR 20050040869 A ZA 200500716 A	15-03-2007 06-01-2004 31-12-2003 20-12-2007 13-04-2005 01-11-2007 31-12-2003 10-11-2005 03-05-2005 27-09-2006
US 6074670	A	13-06-2000	AT 291911 T AT 307576 T AT 324885 T AT 233556 T AU 731964 B2 AU 5336798 A BR 9806738 A CA 2219475 A1 CN 1496738 A CN 1243438 A CY 2513 A CY 2396 A CZ 9902535 A3 DE 69811855 D1 DE 69811855 T2 DE 69829591 D1 DE 69829591 T2 DE 69832108 D1 DE 69832108 T2 DE 69834437 T2 DK 952829 T3 DZ 2398 A1 EE 9900296 A EP 0952829 A1 ES 2241931 T3 ES 2254569 T3 ES 2263714 T3 ES 2195308 T3 FR 2758459 A1 HK 1023071 A1 HU 0000808 A2 WO 9831361 A1 ID 22528 A IN 187906 A1 IS 5097 A JP 2001511156 T JP 2005206614 A JP 2007326878 A MA 26466 A1 NO 993519 A NZ 336462 A	15-04-2005 15-11-2005 15-06-2006 15-03-2003 05-04-2001 07-08-1998 29-02-2000 17-07-1998 19-05-2004 02-02-2000 23-12-2005 10-09-2004 17-11-1999 10-04-2003 18-12-2003 04-05-2005 09-02-2006 01-12-2005 21-09-2006 16-11-2006 23-06-2003 04-06-2003 15-02-2000 03-11-1999 01-11-2005 16-06-2006 16-12-2006 01-12-2003 24-07-1998 15-08-2003 28-12-2000 23-07-1998 28-10-1999 20-07-2002 29-06-1999 07-08-2001 04-08-2005 20-12-2007 20-12-2004 16-09-1999 29-09-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/014818

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		PL 334748 A1	13-03-2000
US 6074670 A		PT 1273293 T	30-06-2005
		PT 1275387 T	31-08-2006
		PT 952829 T	31-07-2003
		RU 2196580 C2	20-01-2003
		RU 2236850 C2	27-09-2004
		RU 2238089 C2	20-10-2004
		SK 96299 A3	14-08-2000
WO 2007070082 A	21-06-2007	NONE	

84

84

85

FORMULACIONES DE AGENTE ACTIVO, MÉTODOS DE FABRICACIÓN, YMÉTODOS DE USO

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional U.S. Ser. No. 60/805,823 presentada en Junio 26, 2006, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

[0001] La biodisponibilidad significa el grado y/o velocidad en la que un agente activo se absorbe en un sistema viviente, o se hace disponible en el sitio de actividad fisiológica. Muchos factores pueden afectar la biodisponibilidad que incluyen la forma de dosificación y varias propiedades del agente activo y/o forma de dosificación, por ejemplo, velocidad de disolución del agente activo. La pobre biodisponibilidad es un problema significativo encontrado en el desarrollo de composiciones farmacéuticas, particularmente aquellas que contienen un agente activo que es pobremente soluble en agua. Los agentes activos pobremente solubles en agua se pueden eliminar del tracto gastrointestinal antes de ser absorbido en la circulación. Se sabe que la velocidad de disolución de un agente activo particulado se puede aumentar incrementando el

85

86.

área de superficie, es decir, reduciendo el tamaño de partícula.

[0002] El fenofibrato es un ejemplo de un agente farmacéutico activo con pobre solubilidad en el agua. El fenofibrato, ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxil]-2-metilpropanoico, éster de 1-metiletilo, se utiliza en el tratamiento de hiperlipidemias endógenas, hipercolesterolemias, e hipertrigliceridemias en adultos. La preparación del fenofibrato se describe en la patente U.S. No. 4,058,552. El ácido fenofíbrico, el metabolito activo del fenofibrato, produce reducciones en el colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B, triglicéridos totales y lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL) en pacientes tratados. También, el tratamiento con el fenofibrato resulta en el incremento en lipoproteína de alta densidad (HDL) y apoproteínas apoAI y apoAII. El tratamiento prolongado con el fenofibrato en la proporción de aproximadamente 300 a aproximadamente 400 mg por día hace posible obtener una reducción en el colesterol total de aproximadamente 20 a aproximadamente 25%, y una reducción en los niveles de triglicéridos de aproximadamente 40 a aproximadamente 50%.

[0003] La pobre solubilidad en el agua del fenofibrato puede limitar su absorción en el tracto gastrointestinal (GI). Para remediar este problema, los grupos de investigación han tratado una pluralidad de

87

estrategias que incluyen, por ejemplo, formulaciones de fenofibrato micronizado, la combinación del fenofibrato y vitamina E, el uso de éter monoetilo de dietilenglicol (DGME) como solubilizante, y la combinación del fenofibrato con uno o más glicéridos poliglicolizados. Otro método ha sido emplear fenofibrato nanoparticulado. Los parámetros farmacocinéticos para formulaciones de fenofibrato nanoparticulado, comercialmente disponible de Abbott como TriCor® 145 mg y 48 mg, se dice no se afectan significativamente por el estado de ayuno o no ayuno del sujeto.

[0004] La presente invención satisface la necesidad de mejorar las composiciones de fenofibrato, particularmente las formas de tratamiento que comprenden composiciones que son bioequivalentes a las formas de dosificación actualmente comercializadas.

RESUMEN

[0005] En una modalidad, una composición de fenofibrato comprende nanopartículas de fenofibrato que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, en donde la composición comprende un secuestrante de partícula.

[0006] En otra modalidad, una composición de fenofibrato comprende nanopartículas de fenofibrato que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, en donde la composición comprende un secuestrante de partícula, en donde la composición exhibe una proporción de una media geométrica transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de la composición administrada en un estado de no ayuno a una media geométrica transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de la composición administrada en un estado de ayuno dentro de aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25, y una proporción de una media geométrica transformada logarítmica C_{max} de la composición administrada en un estado de no ayuno a una media geométrica transformada logarítmica C_{max} de la composición administrada en un estado de ayuno dentro de aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25.

[0007] En todavía otra modalidad, una composición de fenofibrato comprende nanopartículas de fenofibrato que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, en donde la composición comprende un secuestrante de partícula, y en donde la composición tiene menos de una diferencia de 25% en el $AUC_{0-\infty}$, y el C_{max} cuando se mide bajo condiciones de ayuno comparadas con condiciones de no ayuno.

[0008] En otra modalidad, una composición comprende nanopartículas de fenofibrato que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, en donde la

composición comprende un secuestrante de partícula, y en donde el AUC_{0-t} está dentro de un límite de intervalo de confianza inferior de 80% y un límite de intervalo de confianza superior de 125% de 144652 hr*ng/ml, el AUC_{0-INF} está dentro de un límite de intervalo de confianza inferior de 80% y un límite de intervalo de confianza superior de 125% de 167445 hr*ng/ml, y el C_{max} está dentro de un límite de intervalo de confianza inferior de 80% y un límite de intervalo de confianza superior de 125% de 10485 ng/ml.

[0009] En un aspecto, una composición de fenofibrato comprende nanopartículas de fenofibrato que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, en donde la composición no comprende agregar tensoactivos, fosfolípidos, o su combinación, y en donde la composición exhibe una proporción de una media geométrica transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de la composición a una media geométrica transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de un fármaco de referencia dentro de aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25 y una proporción de una media geométrica transformada logarítmica C_{max} de la composición a una media geométrica transformada logarítmica C_{max} de un fármaco de referencia dentro de aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25; en donde el fármaco de referencia es el producto de fármaco de referencia de NDA #021656.

[0010] En otro aspecto, una composición de fenofibrato comprende nanopartículas de fenofibrato que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, en donde la composición no comprende agregar tensoactivos, fosfolípidos, o su combinación, y en donde la composición comprende un secuestrante de partícula, en donde la composición exhibe una proporción de una media geométrica transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de la composición administrada en un estado de no ayuno a una media geométrica transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de la composición administrada en un estado de ayuno dentro de aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25, y una proporción de una media geométrica transformada logarítmica C_{max} de la composición administrada en un estado de no ayuno a una media geométrica transformada logarítmica C_{max} de la composición administrada en un estado de ayuno dentro de aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25.

[0011] En otro aspecto, una composición de fenofibrato comprende nanopartículas de fenofibrato que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, en donde la composición no comprende agregar tensoactivos, fosfolípidos, o su combinación, y en donde la composición tiene menos de una diferencia de 25% en $AUC_{0-\infty}$ y C_{max} cuando se mide bajo condiciones de ayuno comparadas con condiciones de no ayuno.

al

[0012] En todavía otro aspecto, una composición de fenofibrato comprende nanopartículas de fenofibrato que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, en donde la composición no comprende agregar tensoactivos, fosfolípidos, o su combinación, y en donde el AUC_{0-t} está dentro de un límite de intervalo de confianza inferior de 80% y un límite de intervalo de confianza superior de 125% de 144652 hr*ng/ml, el $AUC_{0-\infty}$ está dentro de un límite de intervalo de confianza inferior de 80% y un límite de intervalo de confianza superior de 125% de 167445 hr*ng/ml, y el C_{max} está dentro de un límite de intervalo de confianza inferior de 80% y un límite de intervalo de confianza superior de 125% de 10485 ng/ml.

[0013] En otra modalidad, una composición de agente activo comprende partículas de agente activo que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, en donde las nanopartículas de agente activo y un secuestrante de partícula se disponen en una partícula de núcleo inerte, y en donde el secuestrante de partícula es un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido.

[0014] En otra modalidad, una composición de agente activo comprende nanopartículas de agente activo que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, en donde las nanopartículas de agente activo y un

9/1

92

secuestrante de partícula se disponen en una partícula de núcleo inerte, en donde la composición no comprende tensoactivos o fosfolípidos, y en donde la composición de agente activo se redispersa en un medio biorelevante.

[0015] En otra modalidad, una composición de agente activo comprende nanopartículas de agente activo que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, en donde las nanopartículas de agente activo y un secuestrante de partícula se disponen en una partícula de núcleo inerte, y en donde el secuestrante de partícula es un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido, en donde la composición es bioequivalente bajo condiciones de ayuno y no ayuno, en donde la composición exhibe una proporción de una media geométrica transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de la composición administrada en un estado de no ayuno a una media geométrica transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de la composición administrada en un estado de ayuno dentro de aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25, y una proporción de una media geométrica transformada logarítmica C_{max} de la composición administrada en un estado de no ayuno a una media geométrica transformada logarítmica C_{max} de la composición administrada en un estado de ayuno dentro de aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25.

92

[0016] En otra modalidad, un método para mejorar la biodisponibilidad de un agente activo que comprende administrar una forma de dosificación del agente activo, la forma de dosificación del agente activo comprende nanopartículas de agente activo que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, en donde las nanopartículas de agente activo y un secuestrante de partícula se disponen en una partícula de núcleo inerte, en donde la composición no comprende tensoactivos o fosfolípidos, y en donde la composición de agente activo se redispersa en un medio biorelevante.

[0017] Estas y otras modalidades, ventajas y características de la presente invención se ilustran mediante las Figuras, descripción detallada, y Ejemplos que siguen.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0018] Las Figuras 1-11 son gráficas individuales de la concentración de plasma versus tiempo para sujetos individuales.

[0019] La Figura 12 muestra la concentración en plasma promedio de la media cuadrada lineal versus tiempo para todos los 11 pacientes comparado con TriCor®.

[0020] La Figura 13 es un diagrama de flujo que muestra un método para producir comprimidos de fenofibrato.

[0021] La Figura 14 muestra la distribución de tamaño de partícula de una suspensión de fenofibrato en un punto de tiempo inicial, brevemente después de molido.

[0022] La Figura 15 muestra la distribución de tamaño de partícula de una suspensión de fenofibrato en 3 días a temperatura ambiente.

[0023] La Figura 16 muestra la distribución de tamaño de partícula de una suspensión de fenofibrato a 7 días a temperatura ambiente.

[0024] La Figura 17 muestra la distribución de tamaño de partícula de una suspensión de fenofibrato a 12 días a temperatura ambiente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0025] Se describen aquí composiciones y métodos para formas de dosificación de fenofibrato novedosas, que también son aplicables a otros agentes activos sustancialmente insolubles en agua. Las formas de dosificación oral se basan en agentes activos nanoparticulados. En algunas modalidades, los agentes activos nanoparticulados están en combinación con

as

un secuestrante de partícula, que proporciona la redispersibilidad del agente activo después de dosificación. En una modalidad, la forma de dosificación está en la forma de tratamiento que comprende el fenofibrato o ácido fenofíbrico, y que es bioequivalente a las formulaciones de comprimido de fenofibrato nanoparticulado comercialmente disponibles.

[0026] Un "agente activo" significa un compuesto, elemento, o mezcla que cuando se administra a un paciente, solo o en combinación con otro compuesto, elemento, o mezcla, confiere, directamente o indirectamente, un efecto fisiológico en el paciente. El efecto fisiológico indirecto puede ocurrir vía un metabolito u otro mecanismo indirecto. Cuando el agente activo es un compuesto, luego las sales, solvatos (que incluyen hidratos) del compuesto libre o la sal, formas cristalinas, formas no cristalinas, y cualesquier polimorfos del compuesto se contemplan aquí. Los compuestos pueden contener uno o más elementos asimétricos tal como centros estereogénicos, ejes estereogénicos y similares, por ejemplo, átomos de carbono asimétricos, así como los compuestos pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Estos compuestos pueden ser, por ejemplo, racematos o formas óptimamente activas. Para compuestos con dos o más elementos asimétricos, estos compuestos pueden ser adicionalmente mezclas de diastereómeros. Para compuestos que tienen centros asimétricos, se abarcan todos los isómeros

95

96

ópticos en forma pura y sus mezclas. En adición, compuestos con enlaces dobles carbono-carbono pueden ocurrir en las formas Z y E, con todas las formas isoméricas de los compuestos. En estas situaciones, los enantiómeros únicos, es decir, formas óptimamente activas se pueden obtener mediante la síntesis asimétrica, la síntesis de los precursores ópticamente puros, o mediante la resolución de los racematos. La resolución de los racematos también se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante métodos convencionales tal como la cristalización en la presencia de un agente resuelto, o cromatografía, utilizando, por ejemplo una columna HPLC quiral. Todas las formas se contemplan aquí independiente de los métodos utilizados para obtenerlos.

[0027] En una modalidad, el agente activo es agente activo sustancialmente in soluble en agua tal como, por ejemplo, fenofibrato, oxcarbazepina, metaxalona, digoxin acetilo, análogos aciclovir, albendazol, albendazol sulfóxido, alfaxalona, alprazolam, alprostadil, altretamina, amiorida, amiodarona, aminofostina, besilato amlodipina, anipamil, antitrombina III, aprepitant, sulfato de atazanavir, atenolol, acetilsalicilato; calcio atorvastatina, azitromicina, azidotimidina, atovaquona, bexaroteno, beclobrato, beclometasona, belomicina, benzafibrato, benzocaina y derivados, beta caroteno, beta endorfina, beta interferón, bezafibrato, bicalutamida, binovum, biperiden, bosentan, brimonidina, bromazepam, bromocriptina, bucindolol,

buflomedil, bupivacaina, busulfan, ampotecina, benztropina mesilato, bupropion, cadralazina, camptotesina, candesartan, cantaxantina, captopril, carbamazepina, carboprost, cefalexin, cefalotin, cefamandol, cefazedona, cefdinir, cefluoroxima, cefinenoxima, cefoperazona, cefotaxima, cefoxitin, cefsulodin, ceftizoxima, clorambucil, ácido cromoglicinaico, ciclonicato, ciglitazona, cilostazol, ciprofloxacina, citalopram, claritromicina, clonidina, bisulfato clopidogrel, clorhidrato de colesevelam, cortexolona, corticosterona, Cortisol, cortisona, ciclosporina A y otras ciclosporinas, ciclofosfamida, citarabina, cabergolina, cerivastatina, clorpromazina, cisaprida, yclóbenzaprina, ciproheptadina, ceftazidima, cefuroxima, duloxetina, desocriptina, desogestrel, ésteres de dexametasona tal como el acetato, dezocina, diazepam, diclofenac, dideoxiadenosina, dideoxiinosina, digitoxina, digoxina, dihidroergotamina, dihidroergotoxina, diltiazem, antagonistas de dopamina, doxorubicina, delavirdina, desmopressina, dipiridamol, dolasetron, dacarbazina, econazol, endralazina, enkefalin, enalapril, epoprostenol, estradiol, estramustina, etofibrato, etoposida, enalapril maleato, enalaprilat, factor ix, factor viii, felbamato, fenbendazol, fexofenadina HCl, finasterida, flunarizina, flurbiprofen, 5- fluorouracilo, flurazepam, fosfomicina, fosmidomicina, furosemida, famotidina, felodipina, furazolidona, fluconazol, gallopamil, gamma interferón, ganciclovir, gentamicina, gepefiina, gliciazida, glimepirida,

98

99

activador plasminogénico, prednisolona pregnenolona, procarbacin, procaterol, progesterona, proguanil, proinsulina, propafenona, propranolol, propentofilina, propofol, propranolol, penciclovir, pimozida, quazepam, rifabutina, rifapentina, riluzol, risperidona, ritonavir, rofecoxib, rosiglitazona, raloxifeno, rifampin, risperidona, rizatriptan, saquinavir, sildenafil, insulinas semisintéticas acetil-sulfisoxazol, sertralina, simvastatina, sirolimus, sobrerol, somastotina y sus derivados, somatropina, estilamina, clorhidrato de sulfinalol, sulfinpirazona, suloctidil, suprofen, sulproston, insulinas sintéticas, tacrolimus, tamoxifen, HCl tamsulosina, talinolol, taxol, taxotero, temazepam, teniposida, HCl terbinafina, testosterona, testosterona propionato, testosterona undecanoato, tetracano HI, talidomida, tiabendazol, tioguanina, HCl tiaramida, tolmetina, trandolapril, tranilast, triamtereno, trimetrexato, triquilar, troglitazona, HCl tromantadina, trovafloxacin, urocinasa, valdecoxib, valio, ácido valproico y valproex, verapamil, vidarabina y sal de sodio fosfato de vidarabina, sulfato de vinblastina, vinburina, vincamina, vincristina, vindesina, vinpocetina, vitamina A y sus derivados (ácido retinoico, isotretinoína, etc.), vitamina E succinato, agentes de contraste de rayos x, zafirlukast, zaleplon, Zolpidem, y combinaciones que comprenden uno o más de los anteriores agente activos.

[0028] En una modalidad específica, el agente activo es el fenofibrato, es decir, el 1-metil etil éster de ácido fenofíbrico. El fenofibrato se conoce por ser metabolizado en el cuerpo del ácido fenofíbrico, este es el metabolito activo. Así, después de administración oral del fenofibrato, ácido fenofíbrico se encuentra en el plasma. En otra modalidad específica, el agente activo es ácido fenofíbrico.

[0029] Por agente activo "sustancialmente insoluble en agua" o "pobrementemente soluble", significa un agente que tiene una solubilidad en agua de menos de 1 mg/ml.

[0030] "Eficacia" significa la capacidad de un agente activo administrada a un paciente para producir un efecto terapéutico en el paciente.

[0031] "Seguridad" significa la incidencia o severidad de eventos adversos asociados con la administración de un agente activo, que incluye efectos adversos asociados con factores relacionados con el paciente (por ejemplo, edad, género, etnia, raza, enfermedad objetivo, anormalidades de la función hepática o renal, enfermedad comórbida, características genéticas tal como estado metabólico, o medio ambiente) y factores relacionados con el agente activo (por ejemplo, dosis, nivel de plasma, duración de la exposición, o medicación concomitante).

101

[0032] Una "forma de dosificación" significa una unidad de la administración de un agente activo. Ejemplos de formas de dosificación incluyen comprimidos, cápsulas, inyecciones, suspensiones, líquidos, emulsiones, cremas, ungüentos, supositorios, formas inhalables, formas transdérmicas, y similares. Una "forma de tratamiento" se refiere a una forma de dosificación de ácido fenofíbrico o el fenofibrato que es bioequivalente a formulaciones de fenofibrato orales comercialmente disponibles actualmente. En una modalidad, una "forma de tratamiento" se refiere a una forma de dosificación del fenofibrato que es bioequivalente a Abbott Laboratories' TriCor® como se presenta en la marca.

[0033] "Biodisponibilidad" significa el grado o proporción en el cual un agente activo se absorbe en un sistema viviente o se hace disponible en el sitio de actividad fisiológica. Para los agente activos que se pretenden absorber en el torrente sanguíneo, los datos de biodisponibilidad para una formulación dada pueden proporcionar un estimado de la fracción relativa de la dosis administrada que se absorbe en la circulación sistémica. "La biodisponibilidad" se puede caracterizar por uno o más parámetros farmacocinéticos.

[0034] "Parámetros farmacocinéticos" describen las características in vivo de un agente activo (o marcador subrogado por el agente activo) durante el tiempo, tal como

101

la concentración en plasma (C), $C_{\max}$, C_n , C_{24} , $T_{\max}$, y AUC. " $C_{\max}$ " es la concentración medida del agente activo en el plasma en el punto de concentración máximo. " C_n " es la concentración medida de un agente activo en el plasma aborten aproximadamente n horas después de administración. " C_{24} " es la concentración medida de un agente activo en el plasma de aproximadamente 24 horas después de administración. El término " $T_{\max}$ " se refiere al tiempo en el cual se mide la concentración de un agente activo en el plasma que es mayor después de la administración del agente activo. "AUC" es el área bajo la curva de una gráfica de la concentración medida de un agente activo (típicamente la concentración en plasma) vs. tiempo, se mide desde un punto de tiempo a otro punto de tiempo. Por ejemplo AUC_{0-t} es el área bajo la curva de la concentración en plasma versus el tiempo desde tiempo 0 a tiempo t . El $AUC_{0-\infty}$ o AUC_{0-INF} es el área calculada bajo la curva de la concentración en plasma versus el tiempo desde el tiempo 0 al tiempo infinito.

[0035] El alimento es típicamente un alimento sólido con volumen suficiente y grasa contenida que no se disuelve rápidamente y se absorbe en el estómago. En una modalidad, "alimento" es una comida, tal como desayuno, almuerzo, o cena. Los términos "tomados con el alimento", "alimentado" y "sin ayuno" son equivalentes y son dados mediante líneas guía FDA y criterios. En una modalidad, "con el alimento" significa que la forma de dosificación es administrada a un

103

paciente entre aproximadamente 30 minutos antes a aproximadamente 2 horas después de comer una comida. En otra modalidad, "con el alimento" significa que la dosificación es administrada típicamente sustancialmente el mismo tiempo cuando se consume la comida.

[0036] Los términos "sin alimento," "de ayuno," y "con el estómago vacío" son equivalentes y son como se da por las líneas guía FDA y criterios. En una modalidad, "de ayuno" significa la condición de no consumir alimentos sólidos durante por lo menos aproximadamente 1 hora antes o por lo menos aproximadamente 2 horas después de tal consumo. En otra modalidad, "ayuno" significa la condición de no consumir alimentos sólidos durante por lo menos aproximadamente 1 hora antes a por lo menos aproximadamente 2 horas después de tal consumo.

[0037] Para los propósitos de bioestudio y la determinación de bioequivalencia, un "paciente en ayuno" significa un paciente quien no ha comido ningún alimento, es decir, ayuno, durante por lo menos 10 horas antes de la administración de una forma de dosificación del agente activo y quienes no han comido cualquier alimento y continúa en ayuno durante por lo menos 4 horas después de la administración de la forma de dosificación. La forma de dosificación se administra con 240 ml de agua durante el

103

periodo de ayuno, y se puede permitir agua o voluntad después de 2 horas.

[0038] Para los propósitos de bioestudio y la determinación de bioequivalencia, un "paciente con no ayuno " significa un paciente quien ayuna durante por lo menos 10 horas durante la noche y luego consume una comida de prueba entera dentro de 30 minutos de la primer ingestión. La forma de dosificación es administrada con 240 mL de agua a 30 minutos después de la primera ingestión de la comida. Luego se permite no consumir comida durante por lo menos 4 horas post-dosis. Se le permite agua a voluntad después de 2 horas. Una comida alta en grasas proporciona aproximadamente 1000 calorías al paciente del cual aproximadamente el 50% del contenido calórico se deriva fardel contenido de grasa en la comida. Una comida de prueba con alto contenido calórico y de grasas comprende 2 huevos fritos en mantequilla, 2 tiras de tocino, 2 piezas de tostadas con mantequilla, 4 onzas de papas fritas, y 8 onzas de leche entera para proporcionar 150 calorías de proteína, 250 calorías de carbohidrato, y 500 a 600 calorías de grasa.

[0039] En un aspecto, la presente invención se relaciona con la forma de tratamiento de fenofibrato o ácido fenofíbrico oral que es bioequivalente a formulaciones de comprimido nanoparticuladas comercialmente disponibles. TriCor® 145 y 48 se aprueban por la FDA bajo NDA #021656 en

100

Noviembre 5, 2004. La información preescrita aprobada para los estados TriCor® 145 y 48 cuya "Exposición al ácido fenofíbrico en el plasma, se mide por C_{max} y AUC, que no es diferente significativamente cuando una dosis única de 145 mg del fenofibrato es administrada bajo condiciones de ayuno o no de ayuno."

[0040] Bajo las líneas guía FDA de U.S., dos productos (por ejemplo, una composición inventiva y TriCor® 145) o métodos (por ejemplo, dosificación bajo condiciones de no de ayuno versus de ayuno) son bioequivalentes si el 90% de los intervalos de Confidencia (CI) para las proporciones de una media geométrica transformada log de $AUC_{0-\infty}$ para el primer producto o método comparado con el segundo producto o método, y C_{max} para el primer producto o método comparado con el segundo producto o método, están dentro de 0.80 a 1.25 (mediciones T_{max} que no son relevantes de bioequivalencia para propósitos regulatorios). Para mostrar bioequivalencia entre dos composiciones o métodos conforme a las directrices EMEA Europeas, el 90% de CI para las proporciones de una media geométrica transformada log de $AUC_{0-\infty}$ para el primer producto o método comparado con el segundo, puede estar dentro de 0.80 a 1.25 y el 90% de CI para las proporciones de una media geométrica transformada log de C_{max} para el primer producto o método comparado con el segundo debe estar dentro de 0.70 a 1.43.

105

[0041] Así, en una modalidad, la forma de tratamiento de fenofibrato o ácido fenofíbrico oral es bioequivalente a TriCor® 145 mg o 48 mg. En otra modalidad, la forma de tratamiento de fenofibrato o ácido fenofíbrico oral es bioequivalente a un fármaco de referencia en donde el fármaco de referencia es 145 o 48 mg de las formulaciones de fenofibrato que comprenden nanopartículas del fenofibrato que se ha asociado con su superficie a un estabilizador de superficie que comprende hipromelosa, lauril sulfato de sodio y dioctil sulfosuccinato de sodio.

[0042] La bioequivalencia se puede establecer mediante un número de criterios, por ejemplo 90% de los intervalos de confianza de 0.80 a 1.25 para una media geométrica transformada log de $AUC_{0-\infty}$ y C_{max} . De acuerdo con esto, en un experimento dado, la forma de tratamiento de fenofibrato o ácido fenofíbrico oral se puede considerar por ser "bioequivalente" a la referencia TriCor® 145 o 48 de NDA #021656 si ambos del ensayo geométrico transformado / AU_{inf} de referencia obtenido y los porcentajes de proporción C_{max} con sus límites superiores e inferiores correspondientes CI están dentro de un límite inferior de 80% y un límite superior de 125%. La insolubilidad en el agua del fenofibrato puede conducir a la variabilidad del experimento inter sustancial en los parámetros farmacocinéticos medidos para el fenofibrato. Así, para comparación directa entre una forma de tratamiento con fenofibrato y TriCor® 145 o 48, esto es

algunos tiempos preferidos para determinar los parámetros farmacocinéticos para la forma de tratamiento con el fenofibrato y TriCor® 145 o 48 lado a lado en la misma pieza de experimentos.

[0043] En una modalidad específica, la forma de tratamiento de fenofibrato o ácido fenofíbrico oral ha sido sustancialmente el mismo AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, y C_{max} como TriCor® 145, en donde el AUC_{0-t} de TriCor® 145 está, dentro de un límite de intervalo de confianza inferior de 80% y un límite de intervalo de confianza superior de 125%, se mide como 144652 hr*ng/ml, el $AUC_{0-\infty}$ de TriCor® 145 está, dentro de un límite de intervalo de confianza de 80% y un límite de intervalo de confianza superior de 125%, se mide como 167445 hr*ng/ml, y el C_{max} de TriCor® 145 está, dentro de un límite de intervalo de confianza inferior de 80% y un límite de intervalo de confianza superior de 125%, medido como 10485 ng/ml.

[0044] En otra modalidad específica, la forma de tratamiento de fenofibrato o ácido fenofíbrico oral ha sido sustancialmente la misma AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, y C_{max} de TriCor® 145, en donde el AUC_{0-t} de TriCor® 145 se mide como 120768 a 156764 hr*ng/ml, el $AUC_{0-\infty}$ de TriCor® 145 se mide como 139040 a 186493 hr*ng/ml, y el C_{max} de TriCor® 145 se mide como 9096 a 11393 ng/ml.

108

[0045] La invención también abarca formas de dosificación orales de fenofibrato o ácido fenofíbrico que tienen efectos de ayuno/no ayuno reducidos comparados con formulaciones anteriores tal como, por ejemplo TriCor[®] 160 mg o 54 mg. Para TriCor[®] 160 mg y 54 mg, la absorción del fenofibrato es el incremento reportado de aproximadamente 35% cuando se administra con el alimento. Así, en esta modalidad, la diferencia en los parámetros farmacocinéticos entre el alimento y el estado de ayuno es menor de 35%, específicamente menor de 25%, más específicamente menor de 10%.

[0046] Con el fin de obtener bioequivalencia, las composiciones orales contienen nanopartículas del agente activo, por ejemplo, nanopartículas de fenofibrato, que tienen un tamaño de partícula promedio de menos de aproximadamente 2000 nm (es decir, 2 micrones), menor de aproximadamente 1900 nm, menor de aproximadamente 1800 nm, menor de aproximadamente 1700 nm, menor de aproximadamente 1600 nm, menor de aproximadamente 1500 nm, menor de aproximadamente 1400 nm, menor de aproximadamente 1300 nm, menor de aproximadamente 1200 nm, menor de aproximadamente 1100 nm, menor de aproximadamente 1000 nm, menor de aproximadamente 900 nm, menor de aproximadamente 800 nm, menor de aproximadamente 700 nm, menor de aproximadamente 600 nm, menor de aproximadamente 500 nm, o menor de 400 nm, como se mide mediante métodos de dispersión de luz, microscopía, u

108

209

otros métodos apropiados. Como se utiliza a través de esta especificación, "tamaño de partícula" se refiere al diámetro más largo (es decir, dimensión) de la partícula.

[0047] Más específicamente, con el fin de obtener bioequivalencia, las composiciones orales contienen nanopartículas de agente activo, por ejemplo, nanopartículas de fenofibrato, que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de aproximadamente 2000 nm (es decir, 2 micrones), menor de aproximadamente 1900 nm, menor de aproximadamente 1800 nm, menor de aproximadamente 1700 nm, menor de aproximadamente 1600 nm, menor de aproximadamente 1500 nm, menor de aproximadamente 1400 nm, menor de aproximadamente 1300 nm, menor de aproximadamente 1200 nm, menor de aproximadamente 1100 nm, menor de aproximadamente 1000 nm, menor de aproximadamente 900 nm, menor de aproximadamente 800 nm, menor de aproximadamente 700 nm, menor de aproximadamente 600 nm, menor de aproximadamente 500 nm, o menor de 400 nm, como se mide mediante métodos de dispersión de luz, microscopía, u otros métodos apropiados. Por "un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de aproximadamente 2000 nm" significa que por lo menos 50% de las partículas del agente activo, (por ejemplo, las partículas de fenofibrato) tienen un tamaño de partícula de menos del promedio, en peso, es decir, menor de aproximadamente 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, etc., cuando se mide mediante las técnicas anotadas anteriormente.

109

Preferiblemente, por lo menos aproximadamente 70%, aproximadamente 90%, o aproximadamente 95% de las partículas tienen un tamaño de partícula de menos del promedio efectivo, es decir, menor de aproximadamente 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, etc. Como se entiende en la técnica, el valor para D_{50} de un agente activo nanoparticulado es el tamaño de partícula por debajo del cual cae el 50% de las partículas, en peso. En forma similar, D_{90} es el tamaño de partícula por debajo del cual cae el 90% de las partículas de fibrato, en peso. En ciertas modalidades, el diámetro promedio se utiliza intercambiabilmente con el promedio de tamaño de partícula.

[0048] Los agentes activos nanoparticulados pueden tener adicionalmente una distribución de tamaño de partícula angosta. En particular, menor de 25%, menor de 15%, menor de 10%, o menor de 5% (en peso) de las partículas que tienen a tamaño de partícula mayor de 4 micrometros. En otra modalidad, menor de 25%, menor de 15%, menor de 10%, o menor de 5% (en peso) de las partículas que tienen un tamaño de partícula mayor de 3 micrometros. En todavía otra modalidad, menor de 25%, menor de 15%, menor de 10%, o menor de 5% (en peso) de las partículas que tienen un tamaño de partícula mayor de 2 micrometros. En otra modalidad, menor de 50%, menor de 35%, menor de 20%, o menor de 10% (en peso) de las partículas que tienen un tamaño de partícula mayor de 1 micrometro. En otra modalidad, menor de 50%, menor de 35%,

menor de 20%, o menor de 10% (en peso) de las partículas que tienen un tamaño de partícula mayor de 0.5 micrometros.

[0049] Adicionalmente con el fin de obtener bioequivalencia y/o redispersibilidad, la composición de agente activo comprende nanopartículas de agente activo como se describió anteriormente y un compuesto que secuestra las nanopartículas durante por lo menos una porción del procesamiento para formas las composiciones, formas de dosificación y la forma de tratamiento, es decir, un agente secuestrante o "secuestrante de partícula". El secuestrante de partícula proporciona, entre otras ventajas, mejoran la biodisponibilidad del agente activo pobremente soluble en agua. Sin estar limitado por la teoría, se hace hipótesis que durante la formulación, el secuestrante de partícula aísla los agentes activos nanoparticulados de las nanopartículas adyacentes. La aglomeración y/o crecimiento de cristal de las partículas durante la formulación se inhibe de acuerdo con esto, dado que las nanopartículas (a diferencia de las partículas más grandes) se proporcionan al cuerpo hasta disolución (u otro tipo de liberación) de la forma de dosificación. Es también posible que el secuestrante de partícula inhiba la aglomeración y/o el crecimiento del cristal de los nanoparticulados de agentes activos pobremente solubles en agua durante o inmediatamente después de disolución u otra liberación en el cuerpo.

112

[0050] Se ha encontrado que secuestrantes de partícula efectivos incluyen copolímeros sensibles a pH que tienen unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido. Como se utiliza aquí, (met)acrilato abarca acrilatos y metacrilatos. Las unidades de (met)acrilato hidrófobas se derivan de monómeros de (met)acrilato que tienen una solubilidad en el agua de menos de o igual a 2 g por 100 g de agua, se mide a 25°C, específicamente menor de o igual a 1.5 g, más específicamente menor de o igual a 1.0 g. Las unidades de (met)acrilato solubles en ácido se derivan de monómeros que contienen grupos básicos, por ejemplo aminas, e imparten solubilidad y/o capacidad de hinchamiento al polímero cuando en el medio acuoso tiene un pH de menos de 5.5, específicamente menor de 5.0, más específicamente menor de 4.5, y aún más específicamente menor de 4.0. En una modalidad el copolímero sensible a pH solubiliza o hincha a un pH de aproximadamente 3, como se encuentra en el estómago, pero permanece insoluble o deshinch a pH mayor de 4. Otros tipos de unidades pueden estar presentes en el polímero, dado que tales unidades no impactan adversamente sustancialmente la actividad del secuestrante del polímero.

[0051] Monómeros (met)acrilato de ejemplo que tienen una solubilidad en el agua de 2 g o menos de 100 g de agua, se mide a 25° C incluyen los ésteres hidrocarbilo C₁₋₁₈ de ácido (meh)acrílico. "Hidrocarbilo" como se utiliza aquí

incluye alquilo, cicloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, y grupos arilo que se sustituyen o no se sustituyen con hasta dos heteroátomos, que incluyen halógeno (flúor, cloro, bromo y yodo), nitrógeno, oxígeno, y azufre. Se entiende que cualquier sustituyente (por ejemplo, un grupo hidroxil) que incrementa la solubilidad del monómero para proporcionar 2 g/100 g de agua no está dentro del alcance de los presentes compuestos. Ésteres hidrocarbilo C₁₋₁₂ de ejemplo específicos incluyen (met)acrilato de metilo, (met)acrilato de etilo, (met)acrilato de n-propilo, (met)acrilato de 2-propilo, (met)acrilato de ciclohexilo, (met)acrilato de dodecilo, (met)acrilato de 2-etilhexilo, (met)acrilato de octilo, (met)acrilato de t-butilo, (met)acrilato de n-butilo, (met)acrilato de fenilo, (met)acrilato de bencilo, (met)acrilato de fenilo, y metacrilato de propilo. Monómeros específicos son (met)acrilato de t-butilo, metacrilato de metilo, y (met)acrilato de n-butilo.

[0052] En una modalidad, se utiliza una combinación de monómeros (met)acrilato hidrófobos. Una combinación específica comprende un monómero (met)acrilato hidrófobo que tienen una solubilidad de 1 a 2 g/ 100 g de agua a 20° C, y un monómero (met)acrilato hidrófobo que tienen una solubilidad de menos de 1 g/100 g de agua a 20° C. Una combinación de ejemplo de monómeros (met)acrilato hidrófobos es una combinación de (met)acrilato de metilo y (met)acrilato de

254

butilo. La proporción molar relativa del (met)acrilato hidrófobas que tiene una solubilidad de 1 a 2 g/ 100 g de agua a 20° C para (met)acrilato hidrófobas que tiene una solubilidad de menos de 1 g/100 g de agua a 20° C, puede variar ampliamente dependiendo del agente activo, Tel. Disolvente de formulación, la disponibilidad, y consideraciones similares, y se puede determinar fácilmente por un experto en la técnica sin la debida experimentación. En general, la proporción molar del (met)acrilato hidrófobas que tiene una solubilidad de 1 a 2 g/ 100 g de agua a 20° C al (met)acrilato hidrófobas que tienen una solubilidad de menos de 1 g/100 g de agua a 20° C es 95:5 a 5:95, específicamente 80:20 a 20:80, más específicamente 70:30 a 30:70.

[0053] Monómeros (met)acrilato de ejemplo que contienen grupos básicos son copolimerizables con los monómeros (met)acrilato hidrófobas, y tienen un grupo funcional que tienen un pKb de menos de 20, específicamente menor de 10, más específicamente menor de 5. Los grupos funcionales que contienen nitrógeno se prefieren. Las aminas terciarias son particularmente útiles, en donde la amina se conecta al (met)acrilato vía uno de los sustituyentes amina, y cada uno de los sustituyentes es igual o diferente. Sustituyentes de ejemplo incluyen grupos hidrocarbilo C₁₋₁₂, específicamente grupos hidrocarbilo C₁₋₁₂ no sustituidos, y

119

aún más específicamente grupos alquilo C₁₋₁₂ o cicloalquilo no sustituidos.

[0054] Monómeros (met)acrilato de ejemplo que contienen grupos básicos incluyen 2-dimetilamino metil (met)acrilato, 2-dimetilamino etil (met)acrilato, 2-dietilamino etil (met)acrilato, 2-piperidinil etil (met)acrilato, y 2-(di-tert-butilamino) etil (met)acrilato, específicamente 2-dimetilamino etil metacrilato y 2-dietilamino etil acrilato.

[0055] La proporción molar relativa del (met)acrilato y (met)acrilato hidrófoba que contienen un grupo básico puede variar ampliamente dependiendo del agente activo, el disolvente de formulación, la disponibilidad, y consideraciones similares, y se puede fácilmente determinar por un experto en la técnica sin la debida experimentación. En general, la proporción molar del (met)acrilato y (met)acrilato hidrófobas que contiene un grupo básico es 95:5 a 5:95, específicamente 80:20 a 20:80, más específicamente 70:30 a 50:50. El copolímero puede tener un peso molecular de 10,000 a 800,000, específicamente 50,000 a 500,000.

[0056] Un secuestrante de partícula específico es un copolímero de butil metacrilato-(2-dimetilaminoetilmetacrilato)-metil metacrilato (1:2:1) disponible en forma granular bajo el nombre comercial

115

115

116

EUDRAGIT® E-100. Este copolímero tiene un peso medio molecular de 150,000, una viscosidad de 3-12 mPas a 20° C, un índice refractivo de N_D^{20} : 1.380-1.385 y una densidad relativa de d_4^{20} : 0.810-0.820. El mismo polímero está disponible en forma de polvo bajo el nombre comercial EUDRAGIT® E PO. En una modalidad, el secuestrante de partícula consiste esencialmente de copolímero de butil metacrilato-(2-dimetilaminoetilmetacrilato)-metil metacrilato (1:2:1), por ejemplo el copolímero que tiene un peso medio molecular de 150,000, una viscosidad de 3-12 mPas a 20° C, un índice refractivo de N_D^{20} : 1.380-1.385 y una densidad relativa de d_4^{20} : 0.810-0.820. En otra modalidad, el secuestrante de partícula consiste de copolímero de butil metacrilato-(2-dimetilaminoetilmetacrilato)-metil metacrilato (1:2:1), por ejemplo el copolímero que tiene un peso medio molecular de 150,000, una viscosidad de 3-12 mPas a 20°C, un índice refractivo de N_D^{20} : 1.380-1.385 y una densidad relativa de d_4^{20} : 0.810-0.820.

[0057] El secuestrante de partícula y el agente activo nanoparticulado se puede formular utilizando una variedad de métodos para proporcionar la bioequivalencia deseada. En una modalidad, el secuestrante de partícula y el agente bioactivo se combinan y procesan utilizando técnicas estándar para comprimido, cápsula, suspensión, o formulación líquida. La proporción relativa del agente activo y el secuestrante de partícula variarán del agente activo

116

particular y el secuestrante de partícula utilizado, Tel. tamaño de las nanopartículas, los otros componentes en la formulación, y consideraciones similares. Generalmente la proporción en peso del agente activo para el secuestrante de partícula es 99:1 a 50:50, específicamente 95:5 más específicamente 90:10.

[0058] En una variación de esta modalidad, las nanopartículas de fenofibrato contienen tensoactivos no agregados. En otra modalidad, la formulación de fenofibrato no comprende agregar tensoactivo. Como se utiliza aquí, un tensoactivo se limita a compuestos anfipáticos (opuesto a los polímeros) que contienen una región hidrófoba y una región hidrófila. Los tensoactivos pueden ser aniónicos, catiónicos, de ión bipolar, o no iónicos. Los tensoactivos específicos que se excluyen del alcance de la composición en esta modalidad son lauril sulfato de sodio, dioctil sulfosuccinato de sodio, y fosfolípidos (una clase de lípidos formados de un ácido graso, un grupo fosfato, un alcohol que contiene nitrógeno y una estructura tal como una estructura glicerol o una estructura esfingosina).

[0059] En otra modalidad, el agente activo y el secuestrante de partícula se co- procesan luego se combinan con una partícula inerte. Tal una composición se refiere al granulado de fenofibrato. De acuerdo con lo anterior, en esta modalidad la composición de agente activo comprende

nanopartículas de fenofibrato que tienen un promedio o promedio efectivo de tamaño de partícula de menos de 2000 nm, un secuestrante de partícula, y una partícula hidrófila. La combinación del agente activo y el secuestrante de partícula se pueden desechar en la partícula hidrófila como una capa que cubre completamente o parcialmente la partícula.

[0060] Partículas inertes de ejemplo son también hidrófilas, se disuelven fácilmente en el cuerpo, e incluyen, por ejemplo, azúcares tal como lactosa, manitol, dextrosa y sorbitol; celulosa microcristalina; fosfato de calcio; lactosa; y combinaciones que comprenden una o más de las anteriores partículas inertes. En una modalidad, las partículas inertes tienen un diámetro promedio de 50 a 500 μm . Como se utiliza aquí, "fosfato de calcio" incluye una variedad de materiales de iones de calcio (Ca^{2+}) junto con ortofosfatos (PO_4^{3-}), metafosfatos, o pirofosfatos ($\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$) y opcionalmente hidrógeno, iones de halógeno, o iones de hidróxido, por ejemplo fosfato de tricalcio, fosfato de dicalcio, dihidrato, y fosfato de dicalcio, anhidro, disponible bajo el nombre comercial A-Tab® de Innophos, Cranbery, NJ.

[0061] En una modalidad, el granulado comprende el agente activo coprocesado y el secuestrante de partícula combinado con una partícula inerte que se cubre con una composición de cubierta. Materiales de cubierta de ejemplo

J19

para el granulado incluyen, por ejemplo, un tensoactivo, un polímero soluble en agua, un polímero insoluble en agua, o una combinación comprende uno o más de los materiales de cubierta anteriores. Tensoactivos de ejemplo incluyen lauril sulfato de sodio. Polímeros soluble en agua de ejemplo incluyen hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol, y combinaciones comprenden uno o más de los anteriores polímeros solubles en agua. Polímeros insoluble en agua de ejemplo incluyen, por ejemplo, un polímero acrílico, un copolímero acrílico, tal como un ácido metacrílico-acrilato de etilo, etilcelulosa, o una combinación que comprende uno o más de los anteriores polímeros insolubles en agua.

[0062] En una modalidad, una composición oral de fenofibrato comprende nanopartículas de fenofibrato que son bioequivalentes a TriCor® 145 mg o 48 mg, en donde la composición comprende un secuestrante de partícula.

[0063] En una modalidad, una composición de agente activo, por ejemplo, una composición de fenofibrato, es una en la que la administración de la composición a un sujeto en un estado de ayuno es bioequivalente a la administración de la composición a un sujeto en estado de no ayuno. La diferencia en C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ para el agente activo, por ejemplo,

120

el fenofibrato, composición, cuando es administrada en el estado de no ayuno versus de ayuno, es menor de aproximadamente 35%, menor de aproximadamente 25%, menor de aproximadamente 20%, menor de aproximadamente 15%, menor de aproximadamente 10%, menor de aproximadamente 5%, o menor de aproximadamente 3%.

[0064] En otra modalidad, una composición oral de fenofibrato no comprende agregar tensoactivos, fosfolípidos, o su combinación. La composición comprende opcionalmente un secuestrante de partícula, que luego se desecha opcionalmente en una partícula de núcleo inerte.

[0065] En una modalidad, una composición oral de fenofibrato no comprende agregar tensoactivos, fosfolípidos, o su combinación, en donde la prueba de media geométrica transformada/AUC_∞ de referencia y los porcentajes de proporción C_{max} a lo largo con sus límites de intervalo de confianza superiores e inferiores están dentro de un límite inferior de 80% y un límite superior de 125% cuando se compara con el producto de fármaco de referencia de NDA #021656. En otra modalidad, una composición de fenofibrato no comprende agregar tensoactivos, fosfolípidos, o su combinación, en donde la composición es bioequivalente bajo condiciones de ayuno y no ayuno, en donde la bioequivalencia se establece por 90% de intervalos de confianza de 0.80 a 1.25 para una media geométrica transformada log de AUC_{0-∞} y

120

121

C_{max} . En todavía otra modalidad, una composición de fenofibrato no comprende agregar tensoactivos, fosfolípidos, o su combinación, en donde la composición tiene menos de a 25% de diferencia o menor de 20% de diferencia en $AUC_{0-\infty}$, y C_{max} cuando se mide bajo condiciones de ayuno comparado con condiciones de no ayuno.

[0066] En otra modalidad, una composición oral de fenofibrato no comprende agregar tensoactivos, fosfolípidos, o su combinación, y tiene sustancialmente el mismo AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ y C_{max} de TriCor® 145, en donde el AUC_{0-t} de TriCor® 145 está, dentro de un límite de intervalo de confianza inferior de 80% y un límite de intervalo de confianza superior de 125%, se mide como 144652 hr*ng/ml, el $AUC_{0-\infty}$ de TriCor® 145 está, dentro de un límite de intervalo de confianza inferior de 80% y un límite de intervalo de confianza superior de 125%, se mide como 167445 hr*ng/ml, y el C_{max} de TriCor® 145 está, dentro de un límite de intervalo de confianza inferior de 80% y un límite de intervalo de confianza superior de 125%, se mide como 10485 ng/ml..

[0067] En otra modalidad, una composición oral de fenofibrato no comprende agregar tensoactivos, fosfolípidos, o su combinación, y tiene sustancialmente el mismo $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-\infty}$ y C_{max} de TriCor® 145, en donde el $AUC_{0-\infty}$ de TriCor® 145 se mide como 120768 a 156764 hr*ng/ml, el $AUC_{0-\infty}$ de TriCor®

121

145 se mide como 139040 a 186493 hr*ng/ml, y el $C_{\max}$ de TriCor® 145 se mide como 9096 a 11393 ng/ml.

[0068] La concentración del agente activo en la composición oral, por ejemplo, el fenofibrato, puede ser aproximadamente 99.5% a aproximadamente 0.001%, aproximadamente 95% a aproximadamente 0.1%, o aproximadamente 90% a aproximadamente 0.5%, en peso, con base en el peso combinado total del fenofibrato y por lo menos un secuestrante de partícula, que no incluye otros excipientes. La concentración del por lo menos un secuestrante de partícula puede ser aproximadamente 0.5% a aproximadamente 99.999%, aproximadamente 5.0% a aproximadamente 99.9%, o aproximadamente 10% a aproximadamente 99.5%, en peso, con base en el peso seco combinado total del agente activo y por lo menos un secuestrante de partícula, que no incluye otros excipientes.

[0069] En otra modalidad, como se describió anteriormente, la composición comprende el agente activo, por ejemplo, el fenofibrato, partículas que comprenden un material que retarda la liberación. Los materiales que retardan la liberación pueden ser polímeros hidrófilos y/o hidrófobos. Los materiales que retardan la liberación incluyen, por ejemplo polímeros acrílicos, alquilcelulosas, shellac, zeína, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, y combinaciones que comprenden uno o más de los

123

materiales anteriores. La forma de dosificación oral puede contener aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 80 % en peso del material que retarda la liberación con base el peso total oral de la forma de dosificación oral. Polímeros acrílicos de ejemplo incluyen copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos etoxietilo, metacrilato cianoetilo, copolímero de metacrilato aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de ácido metacrílico-alquilamida, poli(metacrilato metilo), poli(anhídrido de ácido metacrílico), metacrilato de metilo, polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato aminoalquilo, copolímeros de metacrilato glicidilo, y combinaciones que comprenden uno o más de los polímeros anteriores. El polímero acrílico puede ser un copolímero metacrilato con un bajo contenido de grupos amonio cuaternarios.

[0070] Alquilcelulosas de ejemplo incluyen etilcelulosa. Aquellos expertos en la técnica apreciarán que otros polímeros celulósicos, que incluyen otros polímeros alquilo celulósicos, se pueden sustituir por partes o todos de etilcelulosa.

[0071] Otros materiales hidrófobos de ejemplo son insolubles en agua con tendencias hidrófobas más o menos pronunciadas. El material hidrófobo puede tener un punto de

124

ebullición de aproximadamente 30° C a aproximadamente 200° C, más preferiblemente aproximadamente 45°C a aproximadamente 90°C. El material hidrófobo puede incluir ceras neutras o sintéticas, alcoholes grasos (tal como alcohol laurilo, miristilo, estearilo, cetilo o preferiblemente cetostearilo), ácidos grasos, que incluyen ésteres de ácido graso, glicéridos de ácido graso (mono-, di-, y tri-glicéridos), grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, alcohol estearilo, materiales hidrófobos e hidrófilos que tienen estructuras de hidrocarburo, y combinaciones que comprenden uno o más de los materiales anteriores. Ceras de ejemplo incluyen cera de abejas, glicocera, cera de castor, cera carnauba y sustancias similares a cera, por ejemplo, material normalmente sólido a temperatura ambiente y que tiene un punto de ebullición de aproximadamente 30° C a aproximadamente 100° C, y combinaciones comprende una o más de las ceras anteriores.

[0072] En otras modalidades, el material que retarda la liberación puede comprender hidrocarburos de cadena larga digestible sustituidos o no sustituidos (por ejemplo, C₈- C₅₀, preferiblemente C₁₂-C₄₀), , tal como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres glicerilo de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales, ceras, y combinaciones que comprenden uno o más de los materiales anteriores. Los hidrocarburos que tienen un punto de ebullición entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 90° C se pueden utilizar. De estos materiales

124

125

de hidrocarburo de cadena larga, se prefieren alcoholes grasos (alifáticos). La forma de dosificación oral puede contener hasta aproximadamente 60 % en peso de por lo menos un hidrocarburo de cadena larga, digestible, con base en el peso total de la forma de dosificación oral.

[0073] Adicionalmente, la matriz de liberación sostenida o cantatriz de liberación retardada puede contener hasta 60 % en peso de por lo menos un polialquilenglicol.

[0074] Alternativamente, el material que retarda la liberación puede comprender ácido poliláctico, ácido poliglicólico, o un copolímero de ácido láctico y glicólico.

[0075] En una modalidad, manufacturen un método de fabricación, las partículas de agente activo se reducen en tamaño en la presencia de por lo menos un secuestrante de partícula. Alternativamente, las partículas de agente activo están en contacto con uno o más secuestrantes de partícula después de atrición. Otros compuestos, tal como un diluyente, se puede agregar al agente activo o composición de secuestrante de partícula de agente activo/partícula durante el proceso de reducción de tamaño. Las dispersiones se pueden fabricar continuamente o en un modo de baño. Un Molino Dyno, u otro medio adecuado de molido se puede utilizar para moler. El molino se puede equipar con una unidad que controla la temperatura para mantener el proceso de temperatura dentro de

DB

la cámara de molido. También se puede controlar la temperatura del contenedor de la suspensión.

[0076] En una modalidad específica, el copolímero sensible a pH se disuelve en una solución acuosa, por ejemplo una solución acuosa amortiguada que tiene un pH que es adecuado para disolver el copolímero sensible a pH. Opcionalmente, un alcohol C₁-C₃ se agrega a la solución como un agente humectante o para ayudar a disolver el polímero. El alcohol se agrega en una cantidad efectiva para actuar como un agente humectante, por ejemplo, 1-50% en volumen de la combinación de alcohol y agua.

[0077] El agente activo insoluble en agua se suspende separadamente en agua, una mezcla de 1-50 por ciento de volumen a alcohol C₁-C₃ en agua, o en una porción de la solución acuosa que comprende el copolímero sensible a pH. Cuando el agente activo es el fenofibrato, aproximadamente 1 a aproximadamente 85 % en peso de la suspensión total comprende el fenofibrato.

[0078] La suspensión de nanopartícula del agente activo luego se dispersa en la superficie de la partícula de núcleo inerte, por ejemplo, al rociar en un procesador de lecho de fluido.

22

[0079] En otra modalidad específica, las composiciones particuladas de fenofibrato se pueden hacer mediante un proceso que comprende formar una solución acuosa de los copolímeros sensibles a pH que tienen unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido, por ejemplo, EUDRAGIT® E-100 o EUDRAGIT® E PO; formar una suspensión del agente activo, por ejemplo, el fenofibrato, en la solución acuosa; mezclar y moler la suspensión para formar una suspensión de agente activo; y rociar la suspensión de agente activo nanoparticulado sobre un lecho en polvo que comprende formaos núcleos inertes para formar gránulos que tienen una suspensión del polímero EUDRAGIT® y el fenofibrato disperso en la superficie del núcleo inerte. La suspensión de fenofibrato comprende las partículas de fenofibrato con un tamaño de partícula de 200-700, nm, en particular un tamaño de partícula promedio de 200-700 corridas, y aún más particularmente un tamaño de partícula promedio efectivo de 200-700 nm. Las partículas de fenofibrato tienen adicionalmente un D_{90} de no más de 1.5 micrometros. El tamaño de partícula se puede medir utilizando un Malvern Mastersizer en un modo de análisis apropiado. Cuando se selecciona un modo de análisis húmedo, se utiliza un dispersante.

[0080] En una modalidad, una suspensión de nanopartícula de fenofibrato comprende una solución de secuestrante de partícula acuosa que ha dispersado aquí

127

nanopartículas de fenofibrato. En una modalidad, la suspensión es libre de cualesquier agentes solubilizantes agregados y/o estabilizantes diferentes al secuestrante de partícula. En otra modalidad, una suspensión de nanopartícula de fenofibrato consiste esencialmente de una solución de secuestrante de partícula acuosa que ha dispersado aquí nanopartículas de fenofibrato. En otra modalidad, una suspensión de nanopartícula de fenofibrato consiste de una solución secuestrante de partícula acuosa que ha dispersado aquí nanopartículas de fenofibrato. En una modalidad, una suspensión de nanopartícula de fenofibrato es estable para hasta dos semanas después de que un tamaño de partícula se mide. Por estable significa que el promedio o promedio efectivo de tamaño de partícula de las nanopartículas de fenofibrato cambia en no más de 35% dentro de las 2 semanas de una medición de tamaño de partícula, específicamente en no más de 15% dentro de las 2 semanas de una primera medición del tamaño de partícula, en otra modalidad, la concentración del secuestrante de partícula es 1% p/v a 25% p/v, específicamente 3% p/v a 15% p/v y la concentración del fenofibrato es 5% p/v a 45% p/v, específicamente 10% a 25% p/v.

[0081] El agente activo, por ejemplo, la composición de fenofibrato puede ser redispersible en un medio biorelevante media tal que el promedio o promedio efectivo del tamaño de partícula de las partículas redispersas de

128

128

129

agente activo es menor de aproximadamente 2000 nm. La redispersión de las partículas de agente activo a un nanoparticulado activo de tamaño de partícula preserva los beneficios proporcionados para formular el agente activo en un tamaño de partícula nanoparticulado. Esto es puesto que las composiciones de agente activo nanoparticulado se benefician típicamente del tamaño pequeño de partícula del agente activo; si el agente activo no se redispersa en el tamaño pequeño de partículas después de administración, luego se forman "paquetes" o partículas de agente activo aglomeradas, debido a la energía libre de superficie extremadamente alta del sistema nanoparticulado y la fuerza de conducción termodinámica para lograr una reducción general en la energía libre. Con la formación de tales partículas aglomeradas, la biodisponibilidad de la forma de dosificación puede caer bien por debajo de aquella observada con la forma de dispersión líquida del agente nanoparticulado activo.

[0082] En una modalidad, el agente activo nanoparticulado, por ejemplo, el fenofibrato, composiciones que exhiben redispersión dramática de las partículas de agente activo nanoparticuladas luego de administración a un mamífero, tal como un humano o animal. La reconstitución/redispersión se demuestra en un medio acuoso biorelevante tal que el promedio o promedio efectivo de tamaño de partícula de las partículas de fenofibrato redispersas es menor de aproximadamente 2000 nanómetros. Tal

129

130

medio acuoso biorelevante es el medio acuoso que exhibe la longitud iónica y el pH, que forma la base para la biorelevancia del medio. El pH y la longitud iónica son aquellas que son representativas de condiciones fisiológicas encontradas en el cuerpo humano. Tal medio acuoso biorelevante puede ser, por ejemplo, soluciones de electrolito acuosas o soluciones acuosas de cualquier sal, ácido, o base, o su combinación, que exhibe el pH deseado y la longitud iónica.

[0083] El pH biorelevante es bien conocido en la técnica. Por ejemplo, en el estómago, el pH varía de ligeramente menor de 2 (pero típicamente mayor de 1) hasta 4 o 5. En el intestino delgado el pH puede variar de 4 a 6, y en el colon este puede variar de 6 a 8. La longitud iónica biorelevante es también bien conocida en la técnica. El fluido gástrico en estado de ayuno tiene una longitud iónica de aproximadamente 0.1 M, mientras que el fluido intestinal en estado de ayuno tiene una longitud iónica de aproximadamente 0.14 M.

[0084] Sin estar unido a la teoría, se considera que el pH y la longitud iónica del medio biorelevante es más crítico que el contenido químico específico. De acuerdo con lo anterior, el pH apropiado y los valores de longitud iónica se pueden obtener a través de numerosas combinaciones de ácidos fuertes, bases fuertes, sales, pares de base ácida

130

181

conjugados únicos o múltiples (es decir, ácidos débiles y sales correspondientes de tal ácido), electrolitos monoproticos y poliproticos, etc.

[0085] Soluciones de electrolito representativas incluyen, pero no se limitan a, soluciones HCl, que varían en concentración de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 0.1 M, y soluciones NaCl, que varían en concentración de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 0.1 M, y sus mezclas. Por ejemplo, las soluciones de electrolito pueden ser, pero no se limitan a, aproximadamente 0.1 M de HCl o menos, aproximadamente 0.01 M de HCl o menos, aproximadamente 0.001 M de HCl o menos, aproximadamente 0.1 M de NaCl o menos, aproximadamente 0.01 M de NaCl o menos, aproximadamente 0.001 M de NaCl o menos, y sus mezclas. De estas soluciones de electrolito, 0.01 M de HCl y/o 0.1 M de NaCl, son más representativas de condiciones fisiológicas de humanos en ayuno, debido al pH y condiciones de resistencia iónica del tracto gastrointestinal proximal.

[0086] Las concentraciones de electrolito de 0.001 M de HCl, 0.01 M de HCl, y 0.1 M de HCl corresponden a pH 3, pH 2, y pH 1, respectivamente. Así, una solución de 0.01 M de HCl simula las condiciones acídicas típicas encontradas en el estómago. Una solución de 0.1 M de NaCl proporciona una aproximación razonable de las condiciones de longitud iónicas encontradas a través del cuerpo, que incluyen los fluidos

gastrointestinales, aunque concentraciones mayores de 0.1 M se pueden emplear para simular las condiciones de alimentación dentro del tracto GI humano.

[0087] Soluciones de ejemplo de sales, ácidos, bases o sus combinaciones, que exhiben en pH deseado y la longitud iónica, incluyen pero no se limitan a ácido fosfórico /sales de fosfato+sodio, sales de potasio y calcio de cloruro, sales de ácido acético /acetato+sodio, sales de potasio y calcio de cloruro, sales de ácido carbónico /bicarbonato+sodio, sales de potasio y calcio de cloruro, y sales de ácido cítrico /citrato+ sodio, sales de potasio y calcio de cloruro.

[0088] En otras modalidades, el agente activo, por ejemplo, fenofibrato, partículas redispersas en un medio biorelevante, acuoso tienen dimensiones promedio de menos de aproximadamente 2000 nm, menor de aproximadamente 1900 nm, menor de aproximadamente 1800 nm, menor de aproximadamente 1700 nm, menor de aproximadamente 1600 nm, menor de aproximadamente 1500 nm, menor de aproximadamente 1400 nm, menor de aproximadamente 1300 nm, menor de aproximadamente 1200 nm, menor de aproximadamente 1100 nm, menor de aproximadamente 1000 nm, menor de aproximadamente 900 nm, menor de aproximadamente 800 nm, menor de aproximadamente 700 nm, menor de aproximadamente 600 nm, o menor de aproximadamente 500 nm, como se mide mediante métodos de dispersión de luz, microscopía, u otros métodos apropiados.

133

[0089] Las formas de dosificación sólida para administración oral incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el agente activo se puede mezclar con uno o más de los siguientes: (a) uno o más excipientes inertes (o portadores), tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio; (b) llenadores o extensores, tal como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico; (c) ligadores, tal como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, povidona, sacarosa, y acacia; (d) humectantes, tal como glicerol; (e) agentes desintegrantes, tal como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos, y carbonato de sodio; (f) retardadores de solución, tal como parafina; (g) aceleradores de absorción, tal como compuestos de amonio cuaternarios; (h) agentes humectantes, tal como alcohol cetilo y monoestearato de glicerol; (i) adsorbentes, tal como caolín y bentonita; y (j) lubricantes, tal como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y combinaciones que comprenden uno o más de los aditivos anteriores. Para las cápsulas, comprimidos, y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes amortiguantes.

[0090] Un método para mejorar la biodisponibilidad de

134

un agente activo, comprende administrar una forma de dosificación de agente activo, la forma de dosificación de agente activo que comprende nanopartículas de agente activo tienen un promedio o tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, en donde las nanopartículas de agente activo y un secuestrante particulado se disponen en una partícula de núcleo inerte, y en donde el secuestrante particulado es un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido. En una modalidad, la forma de dosificación de agente activo se redispersa en un medio biorelevante. En otra modalidad, la forma de dosificación de agente activo no comprende agregar tensoactivos o fosfolípidos. En todavía otra modalidad, la forma de dosificación de agente activo no comprende agregar tensoactivo o fosfolípido y se redispersa en un medio biorelevante.

[0091] Las composiciones de fenofibrato son útiles en tratar afecciones tales como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastornos cardiovasculares, enfermedad cardíaca coronaria, y enfermedad vascular periférica (que incluye enfermedad de arteria carótida sintomática). Las composiciones de fenofibrato se pueden utilizar como terapia adjunta a dieta para la reducción de triglicéridos LDL- C, total-C, y Apo B en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mezclada (Tipos Fredrickson IIa y IIb). Las composiciones de fenofibrato también se pueden

135

utilizar como terapia adjunta a dieta para tratamiento de pacientes adultos con hipertrigliceridemia (Tipos Fredrickson IV e hiperlipidemia V). Niveles marcadamente elevados de triglicéridos de suero (por ejemplo, >2000 mg/dL) pueden incrementar el riesgo de desarrollar pancreatitis. Las composiciones de fenofibrato también se pueden utilizar para otras indicaciones en donde se utilizan típicamente los agente reguladores de lípido.

[0092] Los beneficios de una forma de dosificación oral que eliminan sustancialmente el efecto del alimento incluyen un incremento en la conveniencia del sujeto, incrementando por lo tanto la comodidad del sujeto, cuando el sujeto no necesita asegurar que ellos toman una dosis con o sin alimento. Este beneficio es significativo, ya que con pobre comodidad al sujeto se puede observar un incremento en la afección médica para la cual se prescribe el fármaco, es decir, problemas cardiovasculares para pobre comodidad del sujeto con fenofibrato.

[0093] La invención se ilustra adicionalmente mediante el siguiente ejemplo no limitante.

Ejemplo 1: Formulación de fenofibrato de ejemplo

[0094] Una composición de fenofibrato particulada se hace mediante un proceso que comprende formar una solución de

un copolímero sensible a pH nque tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido, por ejemplo, EUDRAGIT® E-100 o EUDRAGIT® E PO, en una solución acuosa amortiguada que comprende alcohol como un agente humectante. A la solución hecha, 36 g de EUDRAGIT® E-100 o EUDRAGIT® E PO se disuelve en 613 g de agua y 90 g de etanol desnaturalizado que contiene 36 g de fosfato de sodio monobásico. Se agrega 225 g de fenofibrato a la solución de copolímero sensible a pH para formar una suspensión de fenofibrato. La suspensión de fenofibrato se muele en un Molino Dyno para producir una suspensión de nanopartícula de fenofibrato. La suspensión de nanopartícula de fenofibrato se rocía sobre una mezcla en polvo que comprende 868 g de partículas de fosfato de calcio que tiene un diámetro de 180 micrómetros (A- TAB) para formar gránulos que tienen el polímero EUDRAGIT® y nanopartículas de fenofibrato dispersas en la superficie del los núcleos inertes. El rociado se desarrolla en un granulador de lecho fluido. Las nanopartículas de fenofibrato tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de 200-700 nm, específicamente 300 nm, y un D₉₀ de no más de 1.5 micrómetros, específicamente 590 nanómetros. El tamaño de partícula se mide con Malvern Mastersizer S con una mezcla de dispersante que contiene agua, etanol, polímero EUDRAGIT®, y fosfato de sodio monobásico.

[0095] Se da la composición general en la Tabla 1.

137

Tabla 1.

Componente	Mg/comprimido	% en peso
Fenofibrato	145	8.53
Monohidrato monobásico de fosfato de sodio	23.3	1.36
EUDRAGIT® E-100 o EUDRAGIT® E PO	23.2	1.36
Fosfato de Calcio dibásico USP (A-tab)	1461	85.9
Croscarmelosa de sodio, Ac-Di-Sol	40	2.35
Estearato de magnesio	8	0.47
Agua purificada	395*	
Alcohol desnaturalizado	58*	
	1700	100

* removido durante el proceso

[0096] Los gránulos que contienen fenofibrato luego se mezclan con Ac-Di-Sol. Se agrega el estearato de magnesio tamizado a la mezcla para formar una mezcla final. La mezcla final se comprime en tabletas.

Ejemplo 2: Bioestudio de formulación de fenofibrato de ejemplo

[0097] Como se utiliza aquí, para el propósito del bioestudio y la determinación de la bioequivalencia, un paciente en ayunas se define como un paciente que no come

137

138

ningún alimento, es decir, ayuna durante por lo menos 10 horas antes de la administración de una forma de dosificación de fenofibrato y que no come ningún alimento y continua en ayuno durante por lo menos 4 horas después de la administración de la forma de dosificación. La forma de dosificación se administra con 240 ml de agua durante el periodo de ayuno, y se puede permitir agua a voluntad después de 2 horas.

[0098] El estudio se diseña como un estudio cruzado de dos vías de dosis única, aleatorizado para comparar los parámetros farmacocinéticos de la invención contra aquellos del TRICOR®. Doce sujetos adultos saludables participan en este estudio de comparación y 11 de los sujetos completan el estudio. Los sujetos reciben dos tratamientos de administración de fármacos separados en periodos asignados, un tratamiento por periodo, de acuerdo con la clasificación de aleatorización. Se separan los días de dosificación mediante un periodo de lavado de por lo menos siete días. Se toman muestras de sangre antes de dosificación (predosis) y en 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 36, y 48 horas postdosis. Luego se analizan las muestras para ácido fenofíbrico.

[0099] Los siguientes parámetros farmacocinéticos se pueden determinar de los datos de concentración de plasma.

138

139

[0100] El área bajo la curva de concentración de plasma versus tiempo $[AUC_t]$ se puede calcular utilizando la regla trapezoidal lineal del punto de tiempo cero a la última concentración medida.

[0101] El área bajo la curva de concentración de plasma versus tiempo cero a infinito $[AUC_{0-INF}]$ se puede calcular al agregar C_t/K_{eim} a AUC cuando C_t es la última concentración medida y K_{eim} es la constante de velocidad de eliminación.

[0102] Se puede obtener la concentración de plasma observada máxima $[C_{max}]$ por inspección. El C_{max} también se puede designar como CMAX.

[0103] Se puede obtener el tiempo para concentración de plasma máxima $[T_{max}]$ por inspección. Si la misma concentración de plasma máxima ocurre en más de un punto de tiempo, el primero se puede escoger como T_{max} .

[0104] Se puede obtener la constante de velocidad de eliminación terminal $[K_{eim}]$ de la pendiente de la línea, ajustada por la regresión lineal de mínimos cuadrados, a los puntos terminales de la $\ln(\text{base } e)$ de la gráfica de concentración versus tiempo para estos puntos.

[0105] Se puede calcular la vida media $[T_{1/2}]$ mediante

la ecuación $T_{1/2} = 0.693/K_{eim}$.

[0106] Los datos para 11 sujetos individuales se da en la Tabla 2 y Figuras 1-11 y los datos promedio en la Tabla 3 y Figura 12.

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos para sujetos humanos individuales

Sujeto	Tratamiento	AUC _{0-t} , hr*ng/ml	AUC _{0-∞} , hr*ng/ml	Cmax, ng/ml	Tmax, hr
1	Invención	72532	94785	2878	5
	TRICOR®	144630	170426	10668	1.5
2	Invención	178706	230224	10313	6
	TRICOR®	203088	229417	16481	2
4	Invención	161163	218798	9740	5
	TRICOR®	233268	276955	17075	1.51
5	Invención	93427	118168	4371	3.5
	TRICOR®	151112	161377	12941	1.5
6	Invención	106373	157308	4861	4
	TRICOR®	176647	201225	13362	1.5
7	Invención	36501		946	36
	TRICOR®	164042	184255	11427	3.5
8	Invención	63421	118015	2889	4
	TRICOR®	138052	155202	12332	2

141

9	Invención	83403	95412	6613	3.5
	TRICOR®	137297	150641	14255	2.5
10	Invención	156740	200415	10077	5
	TRICOR®	120330	214656	5181	5.05
11	Invención	1494439	209197	9273	9
	TRICOR®	237632	321628	10481	5
12	Invención	54000	165825	1494	5
	TRICOR®	117399	136651	8634	1.52

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos no transformados promediados y proporciones para la formulación de la invención y TRICOR®:

	Invención	TRICOR®,	% de Proporción	90% de Intervalo de Confidencia (Límite inferior, límite superior)
C _{max} (ng/ml)	5822	12170	0.478	(0.267, 0.689)
AUC ₀₋₁ (hr*ng/ml)	105549	167270	0.631	(0.494, 0.767)
AUC _{0-INF} (hr*ng/ml)	158704	201640	0.787	(0.665, 0.908)

Tabla 4: Medias geométricas transformadas por ln para dosificación de la invención y TRICOR®:

	Invención	TRICOR®	% de Proporción	90% de Intervalo de Confidencia (Límite inferior, límite superior)
C _{max} (ng/ml)	4540	11669	0.389	(0.238, 0.638)
AUC _{0-t} (hr*ng/ml)	94269	162726	0.579	(0.450, 0.746)
AUC _{0-INF} (hr*ng/ml)	152085	194895	0.780	(0.674, 0.903)

[0107] En promedio, los parámetros farmacocinéticos

141

para la forma de dosificación de la invención indican que el comprimido probado no es bioequivalente a TRICOR®. Sin embargo, los resultados para varios sujetos individuales sugiere que la forma de dosificación puede ser bioequivalente a TRICOR®. Por ejemplo, el sujeto 2 (Figura 2), 9 (Figura 8), 10 (Figura 9), y 11 (Figura 10) exhibe muy buena absorción comparado con TRICOR®.

[0108] Sin estar unido a la teoría, se considera que la biodisponibilidad de la forma de dosificación de la invención se puede afectar por el proceso de formación de comprimidos. Con el fin de determinar si la formación de comprimidos tiene un efecto en la biodisponibilidad, se desarrolla un bioestudio similar en los gránulos de fenofibrato del ejemplo 1 en la forma de una cápsula a diferencia de un comprimido. Si la cápsula de fenofibrato de la invención tiene parámetros farmacocinéticos que coinciden más con TRICOR®, entonces se puede utilizar uno de varios métodos para modificar la forma de dosificación del Ejemplo 1. Con el fin de facilitar la liberación de los gránulos de fenofibrato del comprimido, se pueden agregar excipientes adicionales tales como un desintegrante al comprimido. Alternativamente, o adicionalmente, antes de formación de comprimidos, se pueden recubrir los gránulos de fenofibrato con una composición de recubrimiento adecuada para proteger los gránulos de fenofibrato durante el proceso de formación de comprimidos. Composiciones de recubrimiento adecuadas para

los gránulos de fenofibrato incluyen tensoactivos, polímeros solubles en agua e insolubles en agua como se describió anteriormente.

Ejemplo 3: Estabilidad de suspensión de fenofibrato

[0109] Se pueden formular las suspensiones de fenofibrato como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5.

Composiciones de suspensión molidas	% en peso
Fenofibrato	10 a 22.5
Monohidrato monobásico de fosfato de sodio	1 a 5
EUDRAGIT® EPO	1 a 5
Etanol	0 a 10
Agua	12 a 57.5
Total	100

[0110] Se formulan las suspensiones que caen dentro de los parámetros establecidos en la Tabla 5. Se mide el tamaño de las nanopartículas de fenofibrato en la suspensión como una función de tiempo. Se mide el tamaño de partícula mediante dispersión de luz Malvern. La Figura 14 muestra los datos de tamaño de partícula para un punto de tiempo inicial, brevemente después de molido. El tamaño de partícula promedio

efectivo es aproximadamente 260 nm. La Figura 15 muestra los datos de tamaño de partícula para una suspensión de fenofibrato almacenada a temperatura ambiente durante 3 días. El tamaño de partícula promedio efectivo es aproximadamente 323 nm. La Figura 16 muestra los datos de tamaño de partícula para una suspensión de fenofibrato almacenados a temperatura ambiente durante 7 días. El tamaño de partícula promedio efectivo es aproximadamente 254 nm. La Figura 17 muestra los datos de tamaño de partícula para una suspensión de fenofibrato almacenados a temperatura ambiente durante 12 días. El tamaño de partícula promedio efectivo es aproximadamente 243 nm. Así, durante 12 días y más se establece el tamaño de partícula de fenofibrato en la suspensión.

[0111] Los términos "un" y "una" no denotan una limitación de cantidad, pero a diferencia denotan la presencia de por lo menos uno de los ítems referenciados. El término "o" significa "y/o." Los términos "que comprende," "que tiene," "que incluye," y "que contiene" se constituyen como términos abierto-cerrados (es decir, significan "que incluyen, pero no se limitan a"). A menos que se defina de otra forma, los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado como se entiende habitualmente por un experto en la técnica a la que esta invención pertenece. Los puntos finales de todos los rangos se dirigen al mismo componente o propiedad son inclusivos y

145

combinables independientemente.

[0112] Se describen aquí as modalidades de esta invención, que incluye el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Las variaciones de aquellas modalidades serán evidentes a aquellos medianamente versados en la técnica luego de leer la anterior descripción. Los inventores esperan que los expertos técnicos empleen tales variaciones como sea apropiado, y los inventores destinan para la invención a ser practicada de otra forma diferente de cómo se describió específicamente aquí. Por consiguiente, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia objeto citada en las reivindicaciones adjuntas a esta como se permite por la ley aplicable. Más aún, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las variaciones posibles se abarca por la invención a menos que se indique de otra forma aquí o de otra forma se contradiga claramente por el contexto.

[0113] Lo que se reivindica es:

145

146

REIVINDICACIONES

1. Una composición de fenofibrato que comprende nanopartículas de fenofibrato que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, y un secuestrante particulado.
2. La composición de fenofibrato de la reivindicación 1, que no comprende agregar tensoactivo, fosfolípido, o una combinación de estos.
3. La composición de fenofibrato de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente las nanopartículas de fenofibrato y el secuestrante particulado dispuesto en una partícula de núcleo inerte para formar un granulado de fenofibrato.
4. La composición de fenofibrato de la reivindicación 3, en donde la partícula de núcleo inerte comprende un azúcar, celulosa microscristalina, fosfato de calcio, lactosa, un polímero, o una combinación que comprende una o más de las anteriores partículas inertes.
5. La composición de fenofibrato de la reivindicación 1, en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero sensible a pH que tiene unidades de

146

(met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido.

6. La composición de fenofibrato de la reivindicación 1, en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero butil metacrilato-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-metil metacrilato.
7. La composición de fenofibrato de la reivindicación 3, en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido.
8. La composición de fenofibrato de la reivindicación 3, en donde el secuestrante particulado comprende copolímero butil metacrilato-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-metil metacrilato.
9. La composición de fenofibrato de la reivindicación 1, en donde la composición de fenofibrato está en una forma de tratamiento que es bioequivalente al producto de fármaco de referencia de NDA #021656.
10. La composición de fenofibrato de la reivindicación 1, en donde la composición está en una forma de tratamiento que exhibe una proporción de una media geométrica

148

transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de la composición a una media geométrica transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de un fármaco de referencia de entre aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25 y una proporción de una media geométrica transformada logarítmica C_{max} de la composición a una media geométrica transformada logarítmica C_{max} de un fármaco de referencia de entre aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25;

en donde el fármaco de referencia es el producto de fármaco de referencia de NDA #021656.

11. La composición de fenofibrato de la reivindicación 1, en donde la composición de fenofibrato está en una forma de tratamiento que es bioequivalente a 145 o 48 mg de TriCor®.
12. La composición de fenofibrato de la reivindicación 1, en donde la composición está en una forma de tratamiento que exhibe una proporción de una media geométrica transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de la composición a una media geométrica transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de un fármaco de referencia de entre aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25 y una proporción de una media geométrica transformada logarítmica C_{max} de la composición a una media geométrica transformada logarítmica C_{max} de un fármaco de referencia de entre

148

149

aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25;

en donde el fármaco de referencia es 145 o 48 mg de formulaciones de fenofibrato que comprende nanopartículas de fenofibrato que tienen asociadas con la superficie de este un estabilizador de superficie que comprende hipromelosa, lauril sulfato de sodio y sulfosuccinato de dioctil sodio.

13. La composición de fenofibrato de la reivindicación 1, en donde la composición de fenofibrato se redispersa en un medio biorelevante.

14. Una composición de fenofibrato que comprende

nanopartículas de fenofibrato que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, y un secuestrante particulado, en donde la composición está en una forma de tratamiento que exhibe una proporción de una media geométrica transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de la composición administrada en un estado de no ayuno a una media geométrica transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de la composición administrada en un estado de ayuno de entre aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25, y una proporción de una media geométrica transformada logarítmica C_{max} de la composición administrada en un estado de no ayuno a una media geométrica transformada

149

150

logarítmica $C_{\max}$ de la composición administrada en un estado de ayuno de entre aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25.

15. La composición de fenofibrato de la reivindicación 14, que no comprende agregar tensoactivo, fosfolípido, o una combinación de estos.
16. La composición de fenofibrato de la reivindicación 14, que comprende adicionalmente las nanopartículas de fenofibrato y el secuestrante particulado dispuesto en una partícula de núcleo inerte para formar un granulado de fenofibrato.
17. La composición de fenofibrato de la reivindicación 16, en donde la partícula de núcleo inerte comprende un azúcar, celulosa microscristalina, fosfato de calcio, lactosa, un polímero, o una combinación de una o más de las anteriores partículas inertes.
18. La composición de fenofibrato de la reivindicación 14, en donde el secuestrante particulado es un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido.
19. La composición de fenofibrato de la reivindicación 14,

150

151

en donde el secuestrante particulado comprende copolímero butil metacrilato-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-metil metacrilato.

20. La composición de fenofibrato de la reivindicación 16, en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido.

21. La composición de fenofibrato de la reivindicación 16, en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero butil metacrilato-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-metil metacrilato.

22. La composición de fenofibrato de la reivindicación 14, en donde la composición de fenofibrato se redispersa en un medio biorelevante.

23. Una composición de fenofibrato que comprende

nanopartículas de fenofibrato que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, y

un secuestrante particulado, en donde la composición tiene una diferencia de menos del 25% en $AUC_{0-\infty}$ y C_{max} cuando se mide bajo condiciones de ayuno comparado con

151

152

condiciones de no ayuno.

24. La composición de fenofibrato de la reivindicación 23, en donde la composición tiene menos de un 20% de diferencia en el $AUC_{0-\infty}$ y el C_{max} cuando se mide bajo condiciones de ayuno comparado con condiciones de no ayuno.
25. La composición de fenofibrato de la reivindicación 23, que no comprende agregar tensoactivo, fosfolípido, o una combinación de estos.
26. La composición de fenofibrato de la reivindicación 23, que comprende adicionalmente las nanopartículas de fenofibrato y el secuestrante particulado dispuesto en una partícula de núcleo inerte para formar un granulado de fenofibrato.
27. La composición de fenofibrato de la reivindicación 26, en donde la partícula de núcleo inerte comprende un azúcar; celulosa microcristalina; fosfato de calcio, lactosa; un polímero; o una combinación de una o más de las anteriores partículas inertes.
28. La composición de fenofibrato de la reivindicación 23, en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero sensible a pH que tiene unidades de

152

153

(met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido.

29. La composición de fenofibrato de la reivindicación 23, en donde el secuestrante particulado comprende copolímero butil metacrilato-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-metil metacrilato.

30. La composición de fenofibrato de la reivindicación 26, en donde el secuestrante particulado es un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido.

31. La composición de fenofibrato de la reivindicación 26, en donde el secuestrante particulado es copolímero butil metacrilato-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-metil metacrilato.

32. La composición de fenofibrato de la reivindicación 23, en donde la composición de fenofibrato se redispersa en un medio biorelevante.

33. Una composición de fenofibrato que comprende nanopartículas de fenofibrato que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, y

154

un secuestrante particulado, en una forma de tratamiento que tiene un AUC_{0-t} que está entre un límite de intervalo de confianza inferior de 80% y un límite de intervalo de confianza superior de 125% de 144652 hr*ng/ml, un $AUC_{0-\infty}$ que está entre un límite de intervalo de confianza inferior de 80% y está entre un límite de intervalo de confianza superior de 125% de 167445 hr*ng/ml, y un C_{max} que está entre un límite de intervalo de confianza inferior de 80% y está entre un límite de intervalo de confianza superior de 125% de 10485 ng/ml.

34. La composición de fenofibrato de la reivindicación 33, que no comprende agregar tensoactivo, fosfolípido, o una combinación de estos.
35. La composición de fenofibrato de la reivindicación 33, que comprende adicionalmente las nanopartículas de fenofibrato y el secuestrante particulado dispuesto en una partícula de núcleo inerte.
36. La composición de fenofibrato de la reivindicación 35, en donde la partícula de núcleo inerte comprende un azúcar; celulosa microscristalina; fosfato de calcio, lactosa; un polímero; o una combinación de una o más de las anteriores partículas inertes.

/ 54

37. La composición de fenofibrato de la reivindicación 33, en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido.
38. La composición de fenofibrato de la reivindicación 33, en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero butil metacrilato-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-metil metacrilato.
39. La composición de fenofibrato de la reivindicación 35, en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido.
40. La composición de fenofibrato de la reivindicación 35, en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero butil metacrilato-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-metil metacrilato.
41. La composición de fenofibrato de la reivindicación 33, en donde la composición de fenofibrato se redispersa en un medio biorelevante.

186

42. Una composición de fenofibrato que comprende

nanopartículas de fenofibrato que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, y

un secuestrante particulado, en donde la composición de fenofibrato está en una forma de tratamiento que tiene un AUC_{0-t} , de 120768 a 156764 hr*ng/ml, un $AUC_{0-\infty}$ de 139040 a 186493 hr*ng/ml, y un C_{max} de 9096 a 11393 ng/ml.

43. La composición de fenofibrato de la reivindicación 42, que no comprende agregar tensoactivo, fosfolípido, o una combinación de estos.

44. La composición de fenofibrato de la reivindicación 42, que comprende adicionalmente las nanopartículas de fenofibrato y el secuestrante particulado dispuesto en una partícula de núcleo inerte para formar un granulado de fenofibrato.

45. La composición de fenofibrato de la reivindicación 44, en donde la partícula de núcleo inerte comprende un azúcar; celulosa microscristalina; fosfato de calcio, lactosa; un polímero; o una combinación de una o más de las anteriores partículas inertes.

- 154
46. La composición de fenofibrato de la reivindicación 42, en donde el secuestrante particulado es un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido.
47. La composición de fenofibrato de la reivindicación 42, en donde el secuestrante particulado es un copolímero butil metacrilato-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-metil metacrilato.
48. La composición de fenofibrato de la reivindicación 44, en donde el secuestrante particulado es un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido.
49. La composición de fenofibrato de la reivindicación 44, en donde el secuestrante particulado es un copolímero butil metacrilato-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-metil metacrilato.
50. La composición de fenofibrato de la reivindicación 42, en donde la composición de fenofibrato se redispersa en un medio biorelevante.
51. Una composición de fenofibrato que comprende
- 152

158

nanopartículas de fenofibrato que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm y no se agrega tensoactivo, fosfolípido, o una combinación de estos, en donde la composición está en una forma de tratamiento que exhibe una proporción de una media geométrica transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de la composición a una media geométrica transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de un fármaco de referencia de entre aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25 y una proporción de una media geométrica transformada logarítmica C_{max} de la composición a una media geométrica transformada logarítmica C_{max} de un fármaco de referencia de entre aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25; en donde el fármaco de referencia es el producto de fármaco de referencia de NDA #021656.

52. La composición de fenofibrato de la reivindicación 51, en donde la composición comprende un secuestrante particulado.
53. La composición de fenofibrato de la reivindicación 52, que comprende adicionalmente las nanopartículas de fenofibrato y el secuestrante particulado dispuesto en una partícula de núcleo inerte para formar un granulado de fenofibrato.

- 159
54. La composición de fenofibrato de la reivindicación 53, en donde la partícula de núcleo inerte comprende un azúcar; celulosa microscristalina; fosfato de calcio, lactosa; un polímero; o una combinación de una o más de las anteriores partículas inertes.
55. La composición de fenofibrato de la reivindicación 51, en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido.
56. La composición de fenofibrato de la reivindicación 51, en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero butil metacrilato-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-metil metacrilato.
57. La composición de fenofibrato de la reivindicación 53, en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido.
58. La composición de fenofibrato de la reivindicación 53, en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero butil metacrilato-(2-dimetilarninoetil) metacrilato-metil metacrilato.
- 159

160

59. La composición de fenofibrato de la reivindicación 51, en donde la composición de fenofibrato se redispersa en un medio biorelevante.
60. Una composición de fenofibrato que comprende nanopartículas de fenofibrato que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, y un secuestrante particulado, en donde la composición no comprende agregar tensoactivo, fosfolípido, o una combinación de estos, y adicionalmente cuando la composición comprende en donde la composición está en una forma de tratamiento que exhibe una proporción de una media geométrica transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de la composición administrada en un estado de no ayuno a una media geométrica transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de la composición administrada en un estado de ayuno de entre aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25, y una proporción de una media geométrica transformada logarítmica C_{max} de la composición administrada en un estado de no ayuno a una media geométrica transformada logarítmica C_{max} de la composición administrada en un estado de ayuno de entre aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25.
61. La composición de fenofibrato de la reivindicación 60,

160

161

en donde la composición comprende un secuestrante particulado.

62. La composición de fenofibrato de la reivindicación 61, que comprende adicionalmente las nanopartículas de fenofibrato y el secuestrante particulado dispuesto en una partícula de núcleo inerte para formar un granulado de fenofibrato.

63. La composición de fenofibrato de la reivindicación 62, en donde la partícula de núcleo inerte comprende un azúcar; celulosa microscristalina; fosfato de calcio, lactosa; un polímero; o una combinación de una o más de las anteriores partículas inertes.

64. La composición de fenofibrato de la reivindicación 61, en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido.

65. La composición de fenofibrato de la reivindicación 61, en donde el secuestrante particulado es un copolímero butil metacrilato-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-metil metacrilato.

66. La composición de fenofibrato de la reivindicación 62,

161

162

en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido.

67. La composición de fenofibrato de la reivindicación 62, en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero butil metacrilato-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-metil metacrilato.

68. La composición de fenofibrato de la reivindicación 60, en donde la composición de fenofibrato se redispersa en un medio biorelevante.

69. Una composición de fenofibrato que comprende

nanopartículas de fenofibrato que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, en donde la composición no comprende agregar tensoactivos, fosfolípidos, o una combinación de estos, y en donde la composición tiene una diferencia de menos del 25% en $AUC_{0-\infty}$, y C_{max} cuando se mide bajo condiciones de ayuno comparado con condiciones de no ayuno.

70. La composición de fenofibrato de la reivindicación 69, en donde la composición tiene menos de un 20% de diferencia en $AUC_{0-\infty}$ y C_{max} cuando se mide bajo

163

condiciones de ayuno comparado con condiciones de no ayuno.

71. La composición de fenofibrato de la reivindicación 69, que comprende adicionalmente un secuestrante particulado.
72. La composición de fenofibrato de la reivindicación 71, que comprende adicionalmente las nanopartículas de fenofibrato y el secuestrante particulado dispuesto en una partícula de núcleo inerte para formar un granulado de fenofibrato.
73. La composición de fenofibrato de la reivindicación 72, en donde la partícula de núcleo inerte comprende un azúcar; celulosa microscristalina; fosfato de calcio, lactosa; un polímero; o una combinación de una o más de las anteriores partículas inertes.
74. La composición de fenofibrato de la reivindicación 71, en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido.
75. La composición de fenofibrato de la reivindicación 71, en donde el secuestrante particulado comprende un

163

164

copolímero butil metacrilato-(2-dimetilaminoetil)
metacrilato-metil metacrilato.

76. La composición de fenofibrato de la reivindicación 72, en donde el secuestrante particulado es un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido.

77. La composición de fenofibrato de la reivindicación 72, en donde el secuestrante particulado es copolímero butil metacrilato-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-metil metacrilato.

78. La composición de fenofibrato de la reivindicación 69, en donde la composición de fenofibrato se redispersa en un medio biorelevante.

79. Una composición de fenofibrato que comprende

nanopartículas de fenofibrato que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, en donde la composición no comprende agregar tensoactivos, fosfolípidos, o una combinación de estos, y adicionalmente cuando la composición está en una forma de tratamiento que tiene un AUC_{0-t} está entre un límite de intervalo de confianza inferior de 80% y está entre

164

165

un límite de intervalo de confianza superior de 125% de 144652 hr*ng/ml, el $AUC_{0-\infty}$ está entre un límite de intervalo de confianza inferior de 80% y está entre un límite de intervalo de confianza superior de 125% de 167445 hr*ng/ml, y el C_{max} está entre un límite de intervalo de confianza inferior de 80% y está entre un límite de intervalo de confianza superior de 125% de 10485 ng/ml.

80. La composición de fenofibrato de la reivindicación 79, en donde la composición comprende un secuestrante particulado.

81. La composición de fenofibrato de la reivindicación 80, en donde las nanopartículas de fenofibrato y el secuestrante particulado se disponen en una partícula de núcleo inerte para formar un granulado de fenofibrato.

82. La composición de fenofibrato de la reivindicación 81, en donde la partícula de núcleo inerte comprende un azúcar; celulosa microscristalina; fosfato de calcio, lactosa; un polímero; o una combinación de una o más de las anteriores partículas inertes.

83. La composición de fenofibrato de la reivindicación 80, en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero sensible a pH que tiene unidades de

165

166

(met)acrilato hidrófobas y unidades de I(met)acrilato solubles en ácido.

84. La composición de fenofibrato de la reivindicación 80, en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero butil metacrilato-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-metil metacrilato.

85. La composición de fenofibrato de la reivindicación 81, en donde el secuestrante particulado es un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido.

86. La composición de fenofibrato de la reivindicación 81, en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero butil metacrilato-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-metil metacrilato.

87. La composición de fenofibrato de la reivindicación 79, en donde la composición de fenofibrato se redispersa en un medio biorelevante.

88. Una composición de agente activo que comprende nanopartículas de agente activo que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, y

166

167

un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido, en donde las nanopartículas de agente activo y el copolímero se disponen en una partícula de núcleo inerte.

89. La composición de agente activo de la reivindicación 88, en donde la composición de agente activo se redispersa en un medio biorelevante.
90. La composición de agente activo de la reivindicación 88, en donde la partícula de núcleo inerte comprende un azúcar, celulosa microscristalina, fosfato de calcio, lactosa, un polímero, o una combinación de una o más de las anteriores partículas inertes.
91. La composición de agente activo de la reivindicación 88, en donde el copolímero es un copolímero butil metacrilato-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-metil metacrilato.
92. La composición de agente activo de la reivindicación 88, en donde la composición es bioequivalente bajo condiciones de ayuno y o no ayuno, en donde la composición exhibe una proporción de una media geométrica transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de la

167

169

composición administrada en un estado de no ayuno a una media geométrica transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de la composición administrada en un estado de ayuno de entre aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25, y una proporción de una media geométrica transformada logarítmica C_{max} de la composición administrada en un estado de no ayuno a una media geométrica transformada logarítmica C_{max} de la composición administrada en un estado de ayuno de entre aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25.

93. La composición de agente activo de la reivindicación 88, en donde el agente activo es sustancialmente insoluble en agua.
94. La composición de agente activo de la reivindicación 93, en donde el agente activo es fenofibrato, metaxalona, u oxcarbazepina.
95. La composición de agente activo de la reivindicación 88, que no comprende agregar tensoactivo, fosfolípidos, o una combinación de estos.
96. La composición de agente activo de la reivindicación 88, en donde la composición tiene una diferencia de menos del 25% en $AUC_{0-\infty}$ y C_{max} cuando se mide bajo condiciones de ayuno comparado con condiciones de no ayuno.

168

97. Una composición de agente activo que comprende

nanopartículas de agente activo que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, y

un secuestrante particulado, en donde la composición no comprende tensoactivos o fosfolípidos, y adicionalmente en donde las nanopartículas de agente activo y el secuestrante particulado se disponen en una partícula de núcleo inerte para formar un granulado de fenofibrato, y la composición de agente activo se redispersa en un medio biorelevante.

98. La composición de la reivindicación 97, en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido.

99. La composición de agente activo de la reivindicación 97, en donde la partícula de núcleo inerte comprende un azúcar; celulosa microscristalina; fosfato de calcio, lactosa; un polímero; y combinaciones que comprenden una o más de las anteriores partículas inertes.

100. La composición de agente activo de la reivindicación 97,

170

en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero butil metacrilato-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-metil metacrilato.

101. La composición de agente activo de la reivindicación 97, en donde la composición es bioequivalente bajo condiciones de ayuno y o no ayuno, en donde la composición exhibe una proporción de una media geométrica transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de la composición administrada en un estado de no ayuno a una media geométrica transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de la composición administrada en un estado de ayuno de entre aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25, y una proporción de una media geométrica transformada logarítmica C_{max} de la composición administrada en un estado de no ayuno a una media geométrica transformada logarítmica C_{max} de la composición administrada en un estado de ayuno de entre aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25.

102. La composición de agente activo de la reivindicación 97, en donde el agente activo es sustancialmente insoluble en agua.

103. La composición de agente activo de la reivindicación 102, en donde el agente activo comprende fenofibrato, metaxalona, u oxcarbazepina.

170

171

104. La composición de agente activo de la reivindicación 97, en donde la composición tiene una diferencia de menos del 25% en $AUC_{0-\infty}$ y C_{max} cuando se mide bajo condiciones de ayuno comparado con condiciones de no ayuno.

105. Una composición de agente activo que comprende

nanopartículas de agente activo que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, y

un secuestrante particulado, en donde las nanopartículas de agente activo y un secuestrante particulado se disponen en una partícula de núcleo inerte, y en donde el secuestrante particulado es un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido,

en donde la composición es bioequivalente bajo condiciones de ayuno y o no ayuno, en donde la composición exhibe una proporción de una media geométrica transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de la composición administrada en un estado de no ayuno a una media geométrica transformada logarítmica $AUC_{0-\infty}$ de la composición administrada en un estado de ayuno de entre aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25, y una proporción de una media geométrica transformada

171

172

logarítmica $C_{\max}$ de la composición administrada en un estado de no ayuno a una media geométrica transformada logarítmica $C_{\max}$ de la composición administrada en un estado de ayuno de entre aproximadamente 0.80 a aproximadamente 1.25.

106. La composición de agente activo de la reivindicación 105, en donde el agente activo es sustancialmente insoluble en agua.

107. La composición de agente activo de la reivindicación 106, en donde el agente activo comprende fenofibrato, metaxalona, u oxcarbazepina.

108. La composición de agente activo de la reivindicación 105, que no comprende agregar tensoactivo, fosfolípidos, o una combinación de estos.

109. Una composición de agente activo que comprende

nanopartículas de agente activo que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, y

un secuestrante particulado, en donde las nanopartículas de agente activo y el secuestrante particulado se disponen en una partícula de núcleo inerte, y en donde el secuestrante particulado es un copolímero sensible a

172

173

pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido, y adicionalmente en donde la composición tiene una diferencia de menos del 25% en $AUC_{0-\infty}$ y C_{max} cuando se mide bajo condiciones de ayuno comparado con condiciones de no ayuno.

110. La composición de agente activo de la reivindicación 109, en donde el agente activo es sustancialmente insoluble en agua.

111. La composición de agente activo de la reivindicación 110, en donde el agente activo comprende fenofibrato, metaxalona, u oxcarbazepina.

112. La composición de agente activo de la reivindicación 109, que no comprende agregar tensoactivo, fosfolípidos, o una combinación de estos.

113. Un método para mejorar biodisponibilidad de un agente activo, que comprende administrar una forma de dosificación de agente activo, la forma de dosificación de agente activo que comprende nanopartículas de agente activo que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, en donde las nanopartículas de agente activo y un secuestrante particulado se disponen en una partícula de núcleo

173

174

inerte, y en donde el secuestrante particulado es un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido.

114. El método de la reivindicación 113, en donde el agente activo es sustancialmente insoluble en agua.

115. El método de la reivindicación 114, en donde el agente activo comprende fenofibrato, metaxalona, u oxcarbazepina.

116. El método de la reivindicación 113, que no comprende agregar tensoactivo, fosfolípidos, o una combinación de estos.

117. El método de la reivindicación 113, y en donde la composición de agente activo se redispersa en un medio biorelevante.

118. Un método para mejorar biodisponibilidad de un agente activo, que comprende administrar una forma de dosificación de agente activo, la forma de dosificación de agente activo que comprende nanopartículas de agente activo que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, en donde las nanopartículas de agente activo y un secuestrante

174

particulado se disponen en una partícula de núcleo inerte, en donde la composición no comprende tensioactivos o fosfolípidos, y en donde la composición de agente activo se redispersa en un medio biorelevante.

119. El método de la reivindicación 118, en donde el agente activo es sustancialmente insoluble en agua.

120. El método de la reivindicación 118, en donde el agente activo comprende fenofibrato, metaxalona, u oxcarbazepina.

121. La composición de fenofibrato de la reivindicación 3, adicionalmente que comprende una composición de recubrimiento que recubre sustancialmente el granulado de fenofibrato.

122. La composición de fenofibrato de la reivindicación 121, en donde la composición de recubrimiento comprende un tensioactivo, un polímero soluble en agua, un polímero insoluble en agua, o una combinación de los anteriores.

123. La composición de fenofibrato de la reivindicación 14, adicionalmente que comprende una composición de recubrimiento que recubre sustancialmente el granulado de fenofibrato.

b6

124. La composición de fenofibrato de la reivindicación 123, en donde la composición de recubrimiento comprende un tensoactivo, un polímero soluble en agua, un polímero insoluble en agua, o una combinación de los anteriores.
125. La composición de fenofibrato de la reivindicación 14 en la forma de un comprimido, en donde el comprimido comprende un desintegrante.
126. La composición de fenofibrato de la reivindicación 23, adicionalmente que comprende una composición de recubrimiento que recubre sustancialmente el granulado de fenofibrato.
127. La composición de fenofibrato de la reivindicación 126, en donde la composición de recubrimiento comprende un tensoactivo, un polímero soluble en agua, un polímero insoluble en agua, o una combinación de los anteriores.
128. La composición de fenofibrato de la reivindicación 23 en la forma de un comprimido, en donde el comprimido comprende un desintegrante.
129. La composición de fenofibrato de la reivindicación 33, adicionalmente que comprende una composición de recubrimiento que recubre sustancialmente el granulado de fenofibrato.

176

127

130. La composición de fenofibrato de la reivindicación 129, en donde la composición de recubrimiento comprende un tensoactivo, un polímero soluble en agua, un polímero insoluble en agua, o una combinación de los anteriores.
131. La composición de fenofibrato de la reivindicación 33 en la forma de un comprimido, en donde el comprimido comprende un desintegrante.
132. La composición de fenofibrato de la reivindicación 42, adicionalmente que comprende una composición de recubrimiento que recubre sustancialmente el granulado de fenofibrato.
133. La composición de fenofibrato de la reivindicación 132, en donde la composición de recubrimiento comprende un tensoactivo, un polímero soluble en agua, un polímero insoluble en agua, o una combinación de los anteriores.
134. La composición de fenofibrato de la reivindicación 42 en la forma de un comprimido, en donde el comprimido comprende un desintegrante.
135. La composición de fenofibrato de la reivindicación 51, adicionalmente que comprende una composición de recubrimiento que recubre sustancialmente el granulado

177

128

de fenofibrato.

136. La composición de fenofibrato de la reivindicación 135, en donde la composición de recubrimiento comprende un tensoactivo, un polímero soluble en agua, un polímero insoluble en agua, o una combinación de los anteriores.

137. La composición de fenofibrato de la reivindicación 51 en la forma de un comprimido, en donde el comprimido comprende un desintegrante.

138. La composición de fenofibrato de la reivindicación 60, adicionalmente que comprende una composición de recubrimiento que recubre sustancialmente el granulado de fenofibrato.

139. La composición de fenofibrato de la reivindicación 138, en donde la composición de recubrimiento comprende un tensoactivo, un polímero soluble en agua, un polímero insoluble en agua, o una combinación de los anteriores.

140. La composición de fenofibrato de la reivindicación 60 en la forma de un comprimido, en donde el comprimido comprende un desintegrante.

141. La composición de fenofibrato de la reivindicación 69, adicionalmente que comprende una composición de

178

179

recubrimiento que recubre sustancialmente el granulado de fenofibrato.

142. La composición de fenofibrato de la reivindicación 141, en donde la composición de recubrimiento comprende un tensoactivo, un polímero soluble en agua, un polímero insoluble en agua, o una combinación de los anteriores.

143. La composición de fenofibrato de la reivindicación 69 en la forma de un comprimido, en donde el comprimido comprende un desintegrante.

144. La composición de fenofibrato de la reivindicación 79, adicionalmente que comprende una composición de recubrimiento que recubre sustancialmente el granulado de fenofibrato.

145. La composición de fenofibrato de la reivindicación 144, en donde la composición de recubrimiento comprende un tensoactivo, un polímero soluble en agua, un polímero insoluble en agua, o una combinación de los anteriores.

146. La composición de fenofibrato de la reivindicación 79 en la forma de un comprimido, en donde el comprimido comprende un desintegrante.

147. Una suspensión de nanopartícula de fenofibrato que

179

comprende:

una solución secuestrante de partícula acuosa que tiene dispersa en allí nanopartículas de fenofibrato y un secuestrante particulado, en donde las nanopartículas de fenofibrato tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm.

148. La suspensión de nanopartícula de fenofibrato de la reivindicación 147, que no comprende agregar tensoactivo, fosfolípido, o una combinación de estos.

149. La suspensión de nanopartícula de fenofibrato de la reivindicación 147, en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato solubles en ácido.

150. La suspensión de nanopartícula de fenofibrato de la reivindicación 147, en donde el secuestrante particulado es un copolímero butil metacrilato-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-metil metacrilato.

151. La suspensión de nanopartícula de fenofibrato de la reivindicación 147, en donde el secuestrante particulado comprende un copolímero sensible a pH que tiene unidades de (met)acrilato hidrófobas y unidades de (met)acrilato

solubles en ácido.

152. La suspensión de nanopartícula de fenofibrato de la reivindicación 147, en donde el secuestrante particulado comprende copolímero butil metacrilato-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-metil metacrilato.

153. La suspensión de nanopartícula de fenofibrato de la reivindicación 147, en donde el tamaño de partícula promedio efectivo de las nanopartículas de fenofibrato cambia por no más de 35% dentro de 2 semanas de una primera medición de tamaño de partícula.

154. La suspensión de nanopartícula de fenofibrato de la reivindicación 147, en donde el tamaño de partícula promedio efectivo de las nanopartículas de fenofibrato cambia por no más de 15 % dentro de 2 semanas de una primera medición de tamaño de partícula.

155. La suspensión de nanopartícula de fenofibrato de la reivindicación 147, en donde la concentración de secuestrante particulado es aproximadamente 1% p/v a aproximadamente 25% p/v y la concentración de fenofibrato es aproximadamente 5% p/v a aproximadamente 45% p/v.

156. Una suspensión de nanopartícula de fenofibrato que

181

181

182

consiste esencialmente de:

una solución secuestrante de partícula acuosa que tiene dispersa en allí nanopartículas de fenofibrato, en donde las nanopartículas de fenofibrato tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm.

157. Una suspensión de nanopartícula de fenofibrato que consiste de:

una solución secuestrante de partícula acuosa que tiene dispersa en allí nanopartículas de fenofibrato, en donde las nanopartículas de fenofibrato tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm.

182

183

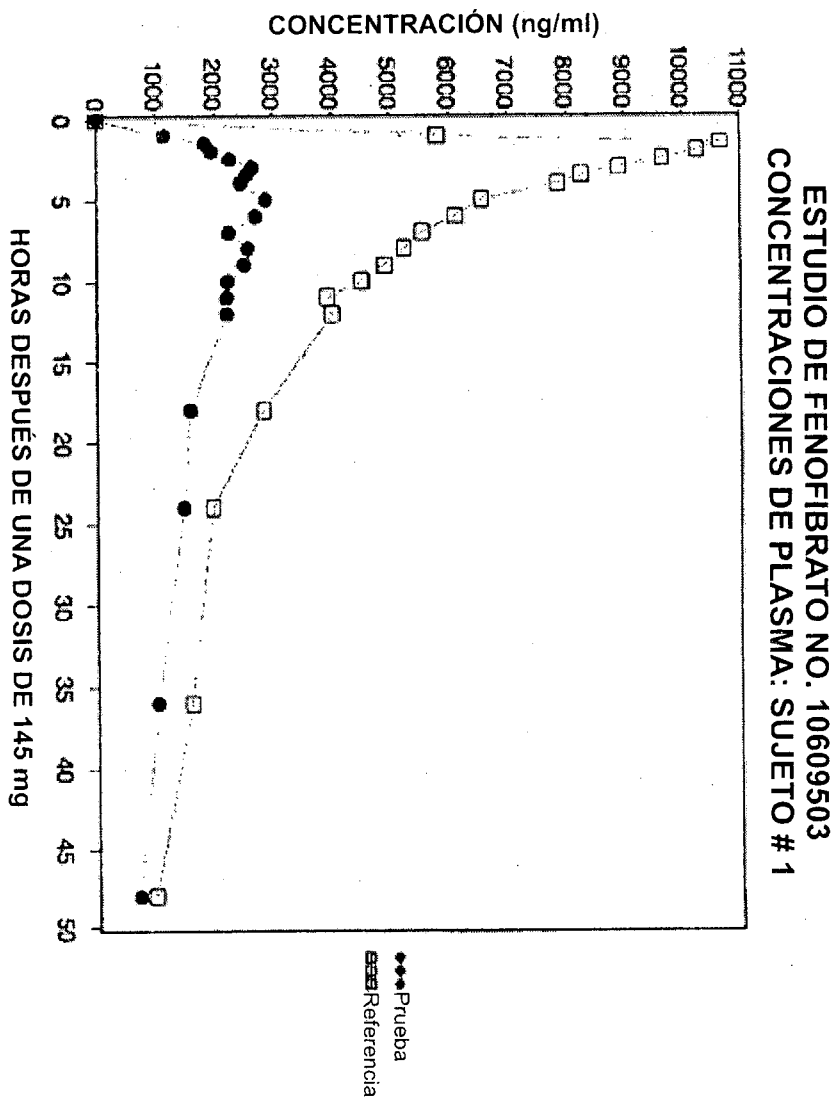
FORMULACIONES DE AGENTE ACTIVO, MÉTODOS DE FABRICACIÓN, YMÉTODOS DE USO

RESUMEN

Se describen las composiciones de agente activo que comprenden partículas de agente activo que tiene un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, en donde las composiciones comprenden un secuestrante particulado. También se describen las composiciones que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 2000 nm, en donde las composiciones no comprenden agregar tensoactivos, fosfolípidos, o combinaciones de estos. En algunas modalidades, el agente activo es fenofibrato. En otras modalidades, las composiciones de fenofibrato están en una forma de tratamiento que es bioequivalente a TriCor® 145 mg o 48 mg.

183

Figura 1



285

Figura 2

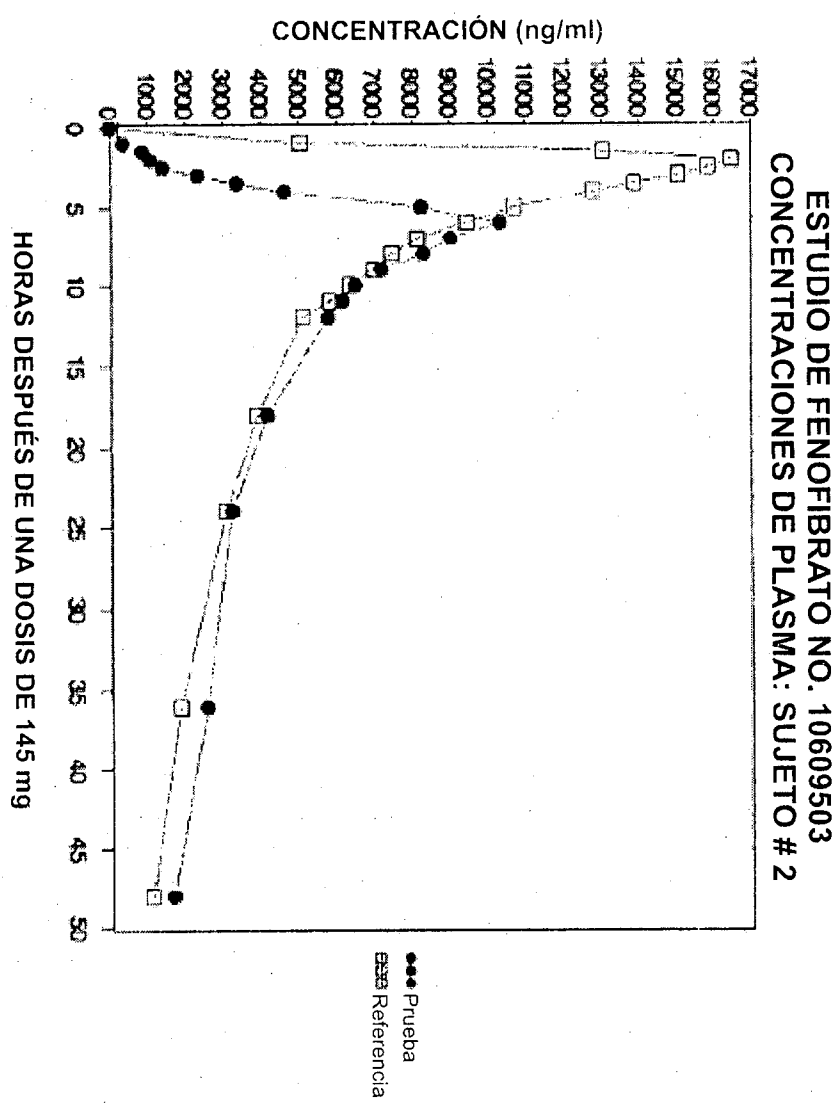
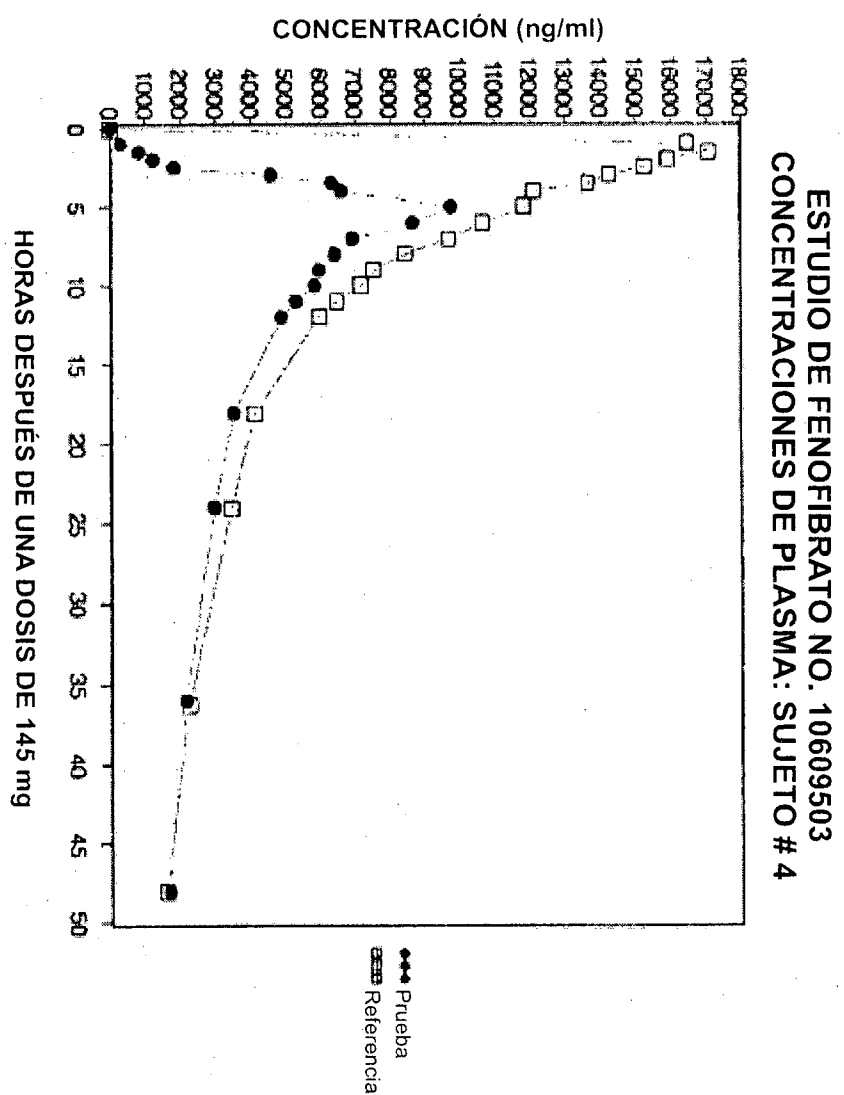
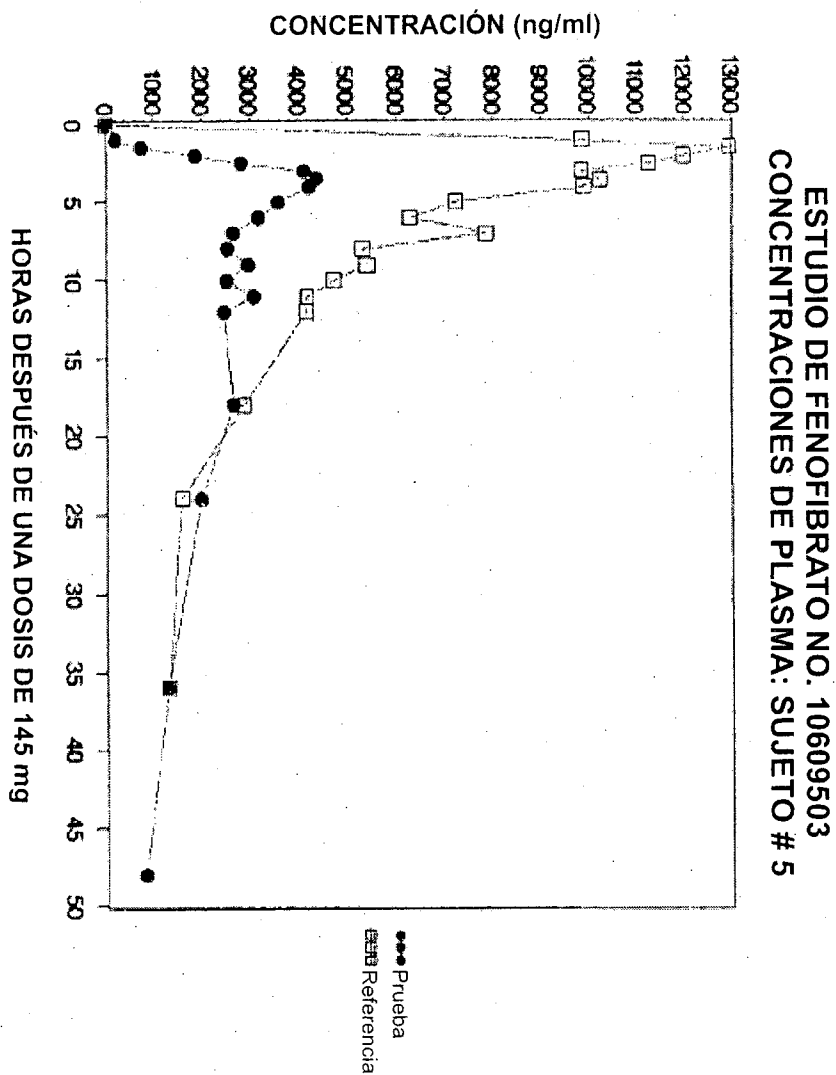


Figura 3



187

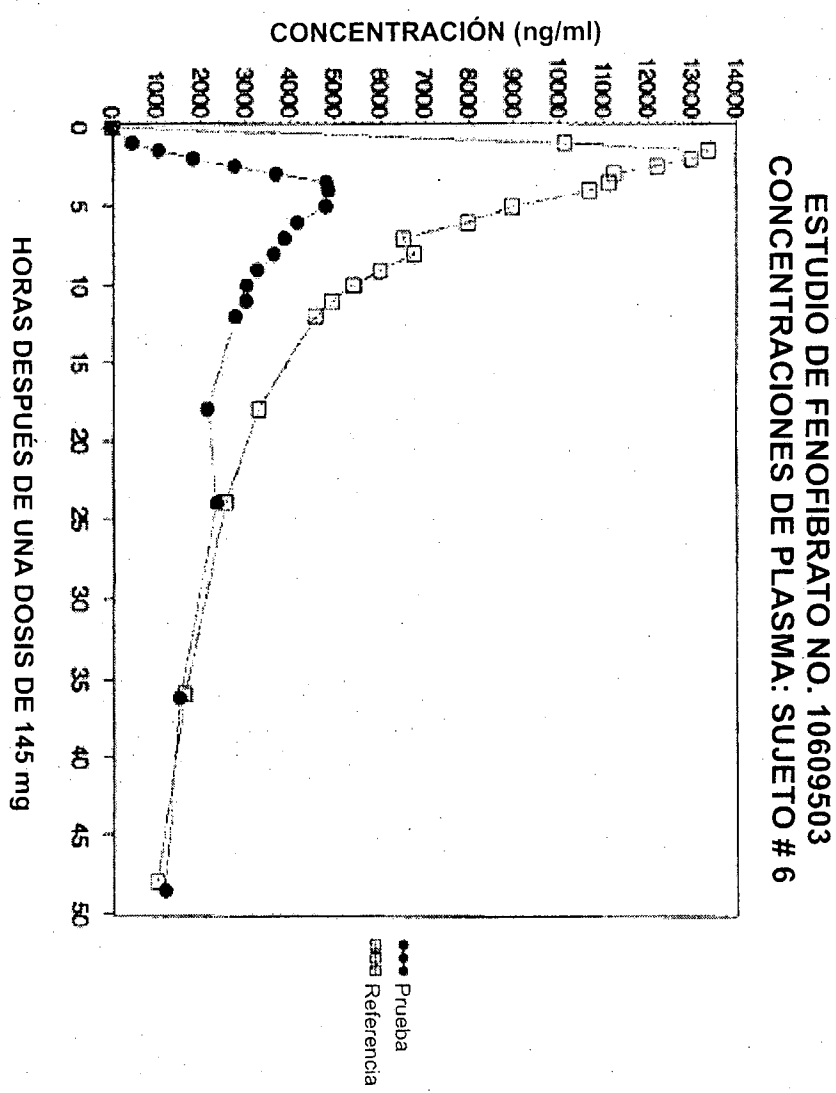
Figura 4



187

108

Figura 5



108

Figura 6

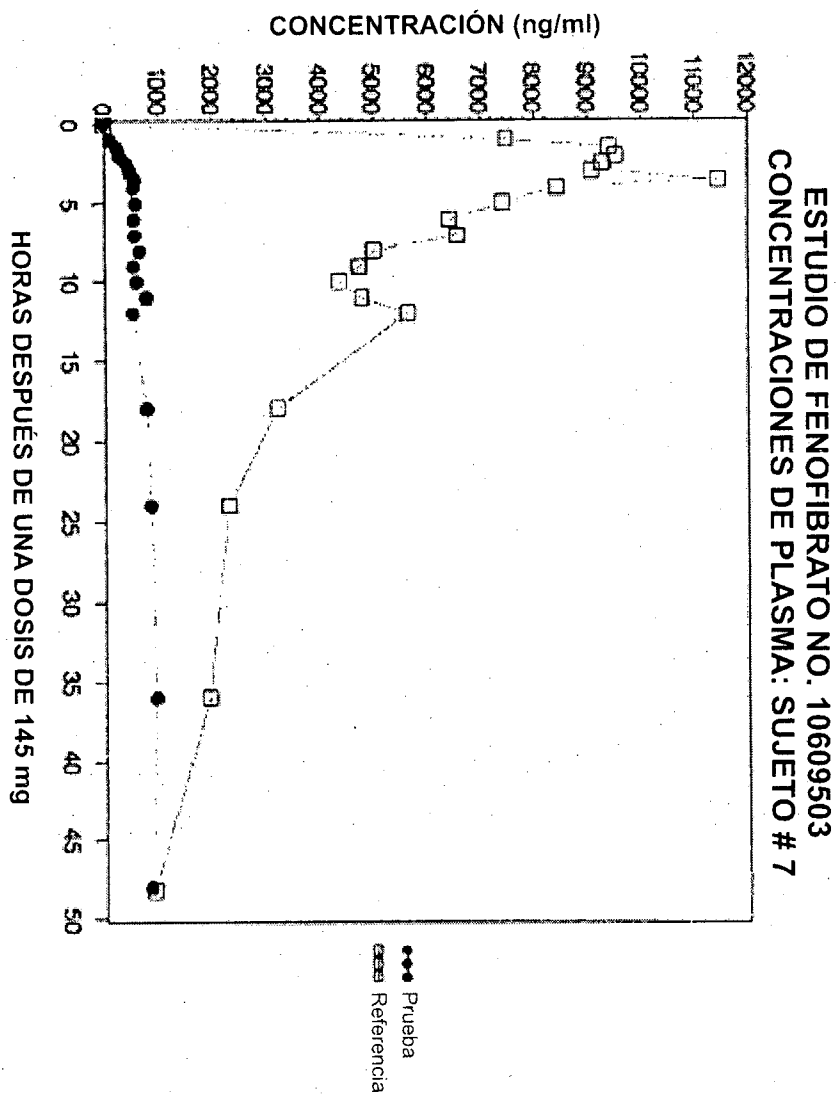


Figura 7

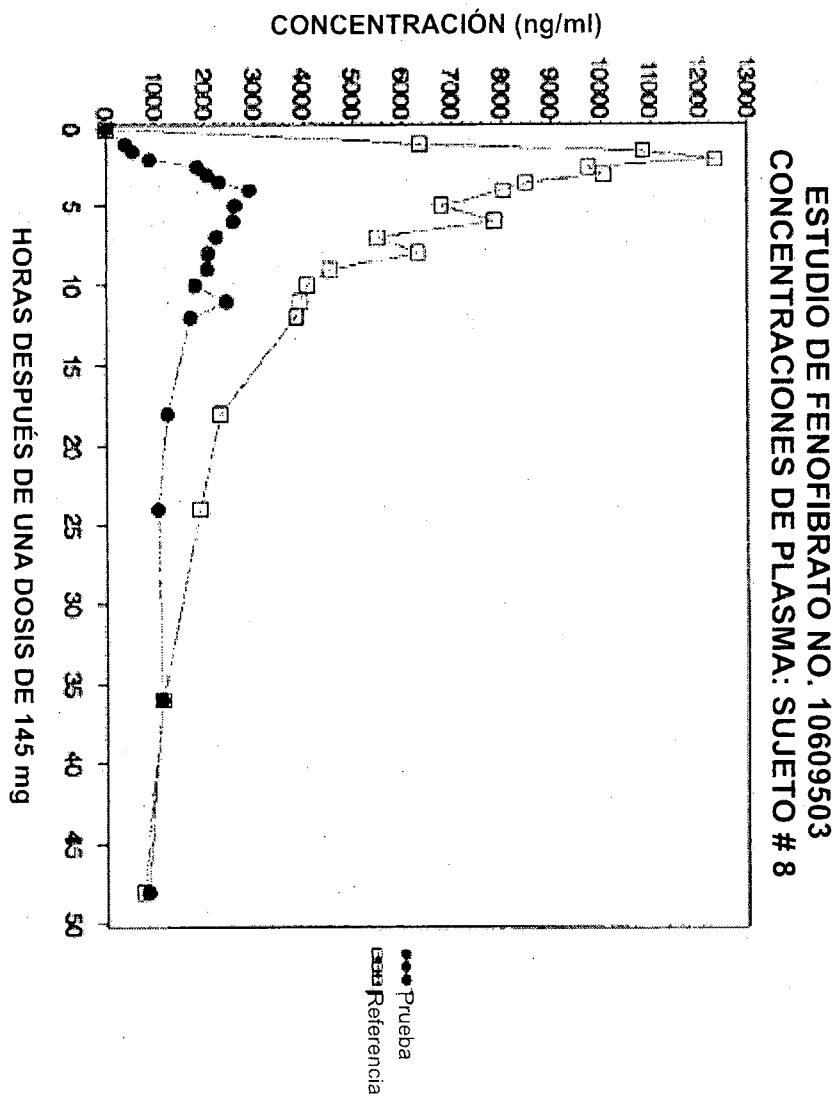


Figura 8

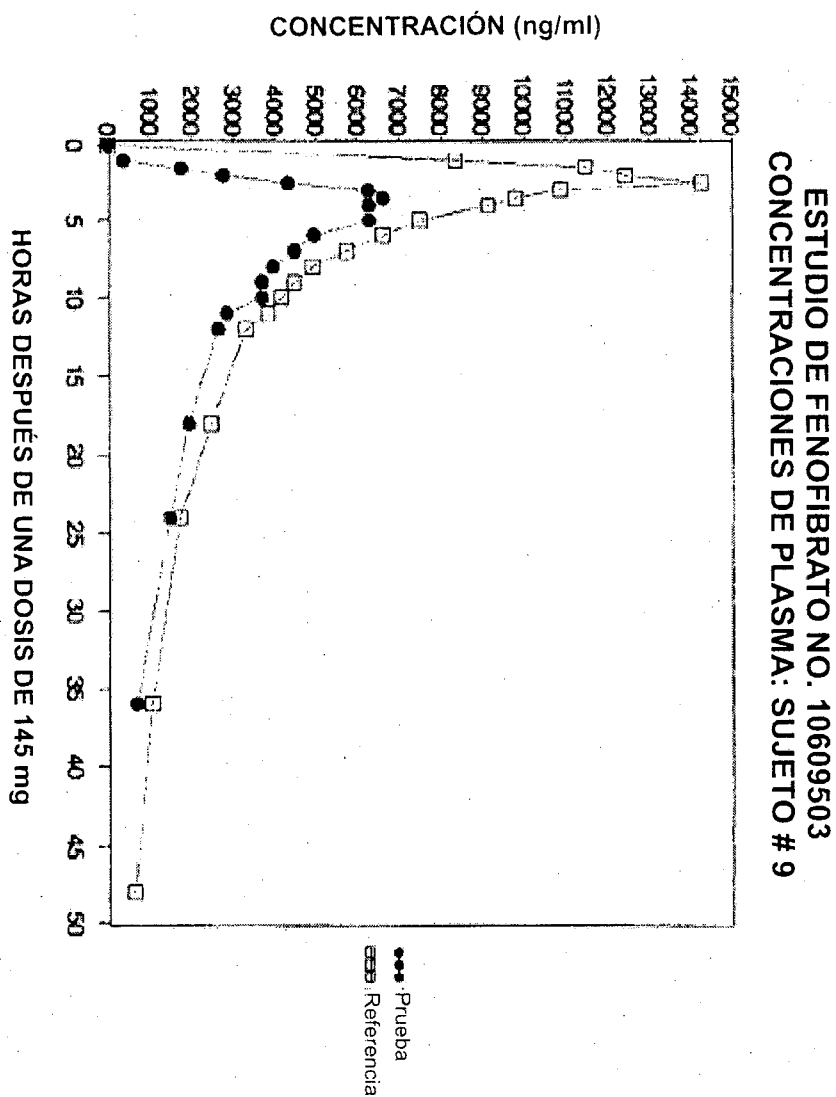


Figura 9

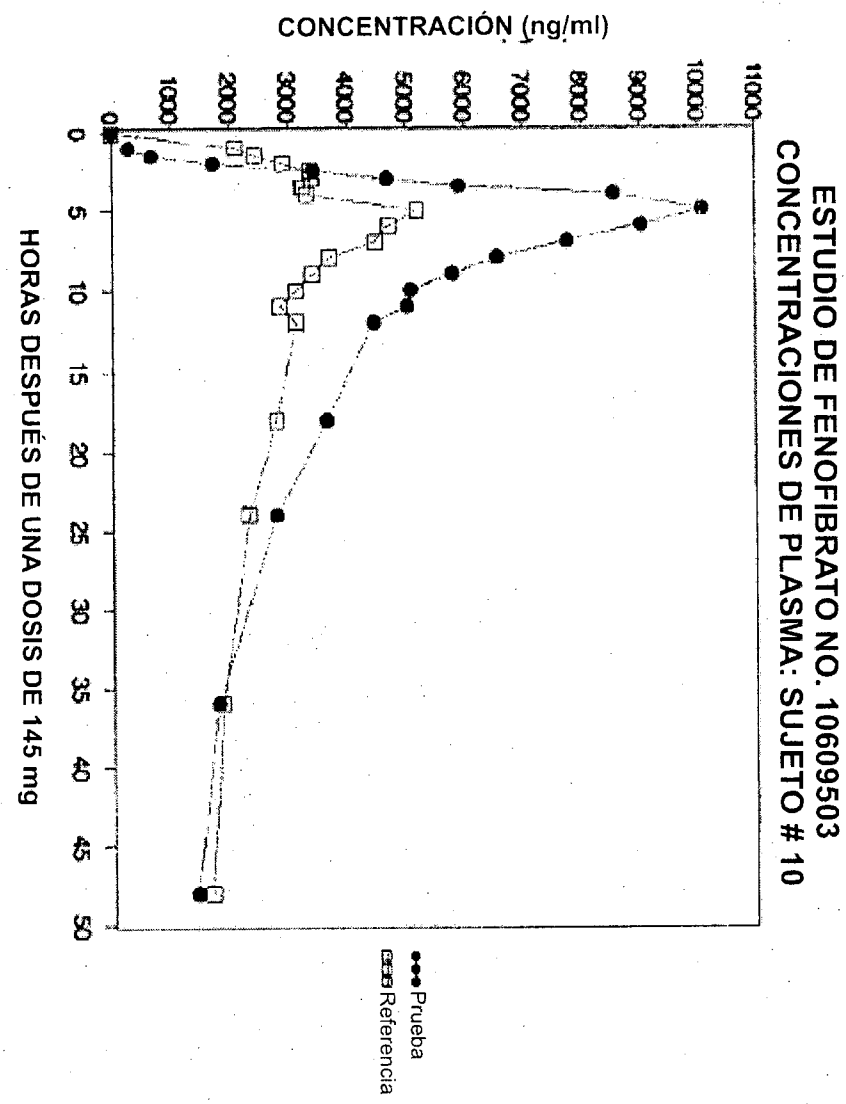
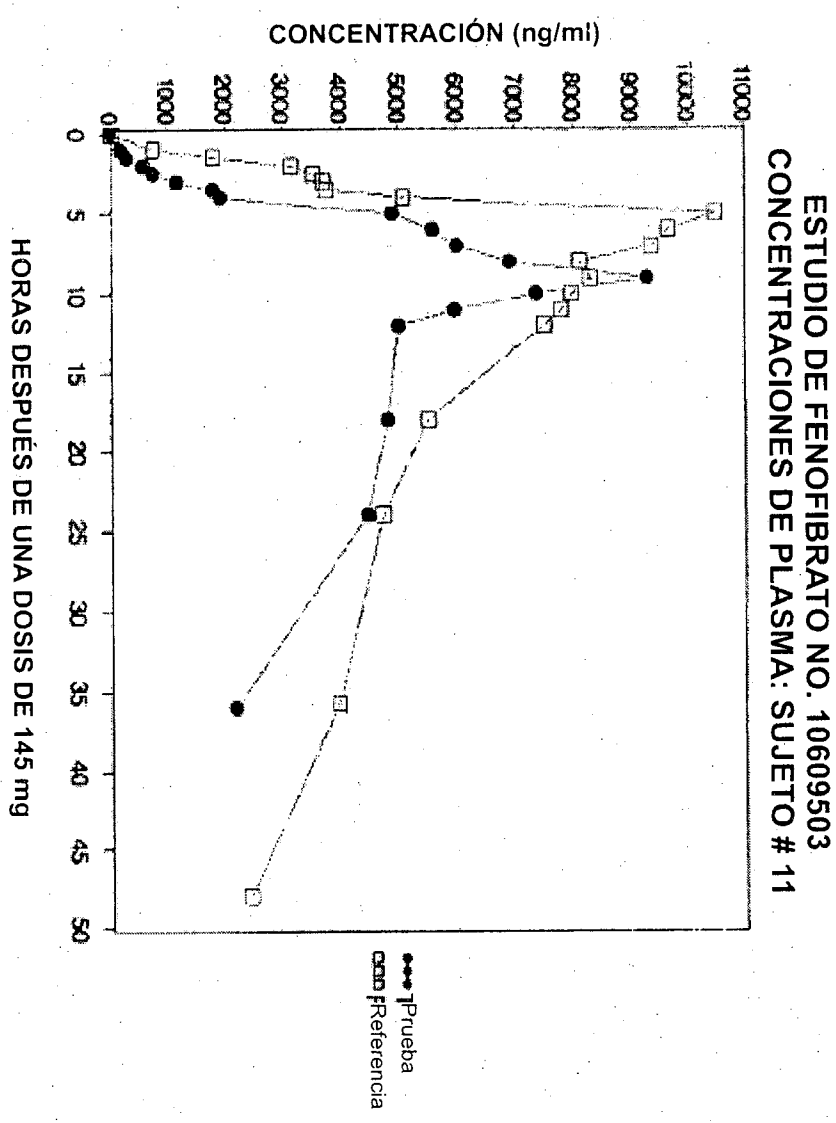
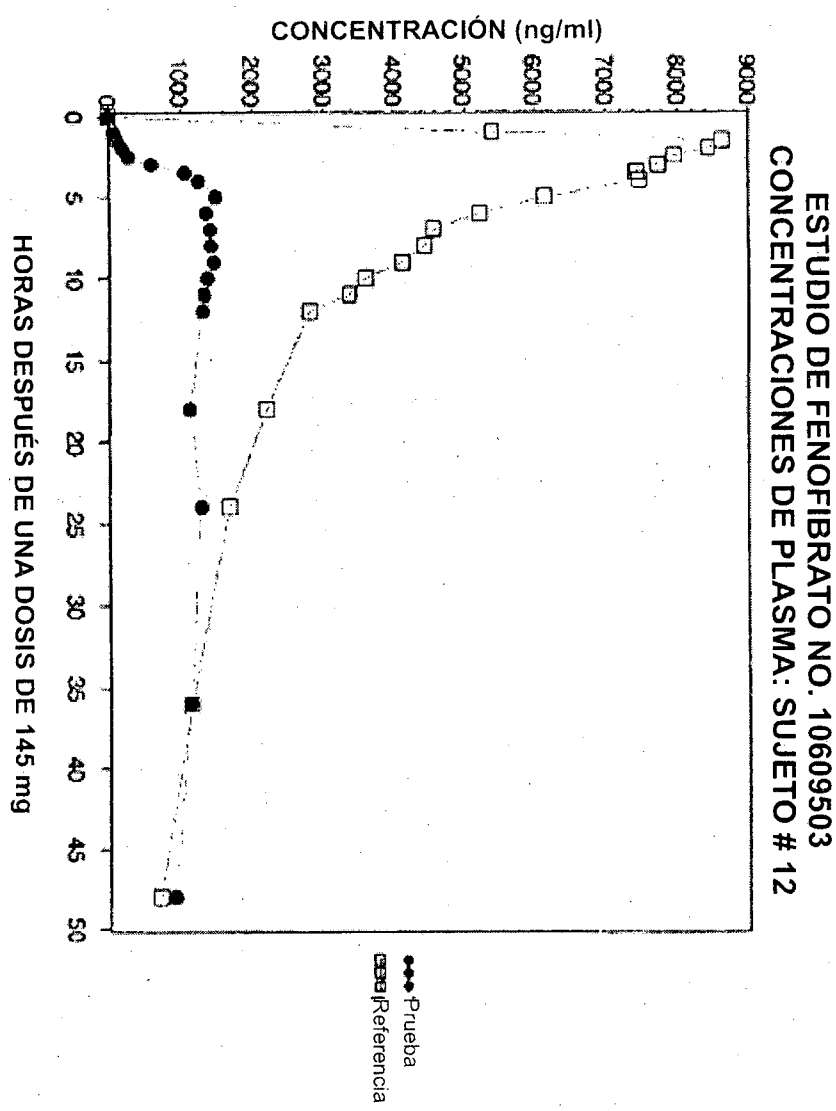


Figura 10



194

Figura 11



194

Figura 12

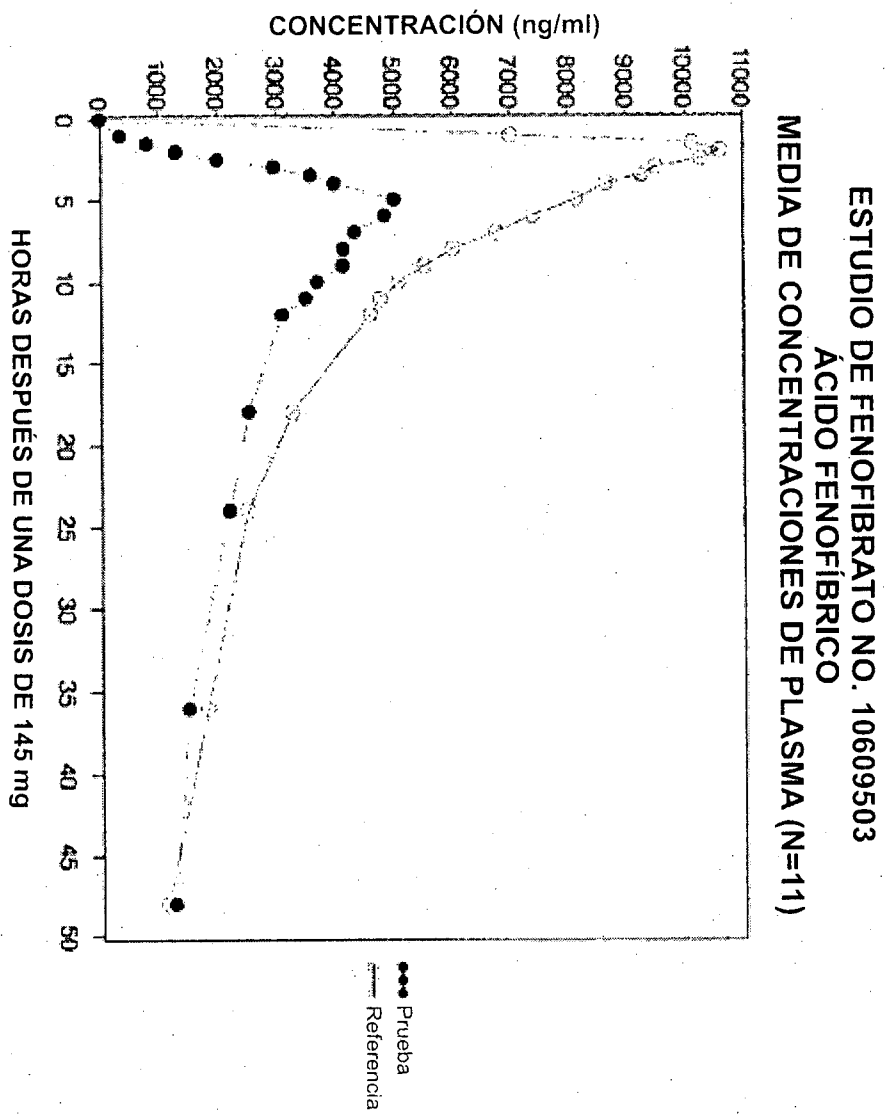


Figura 13

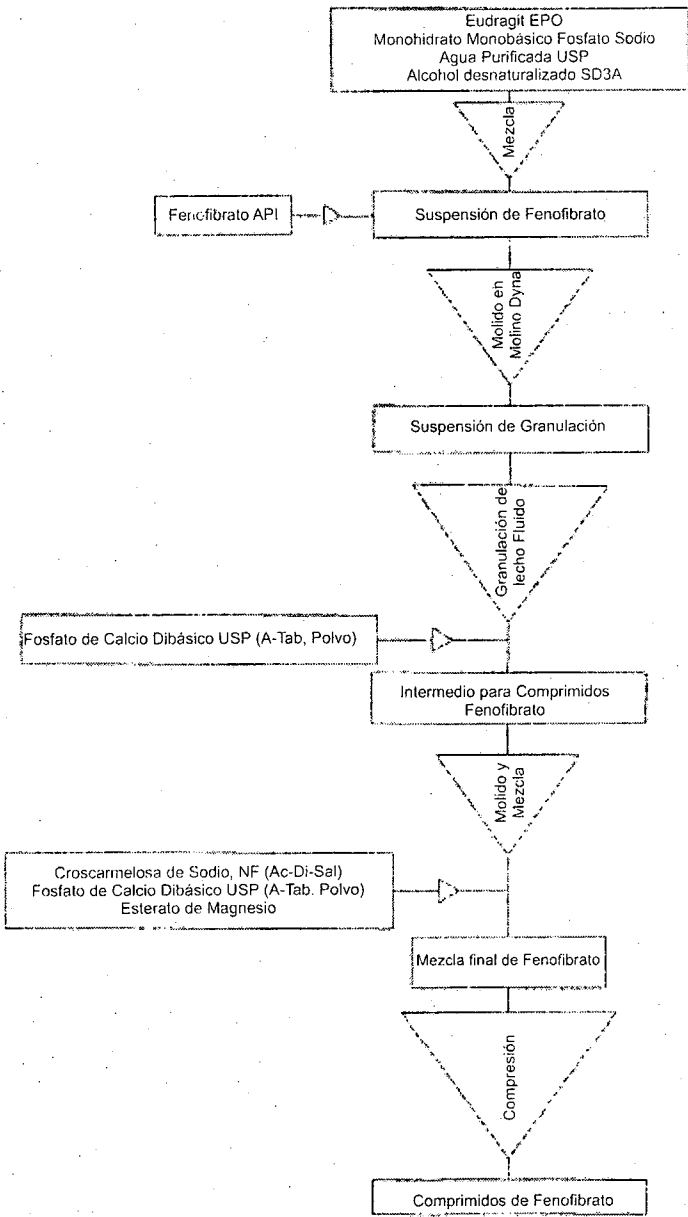


Figura 14

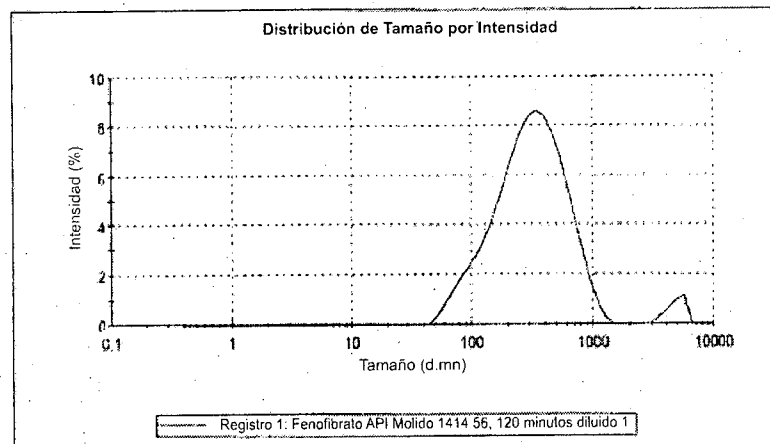


Figura 15

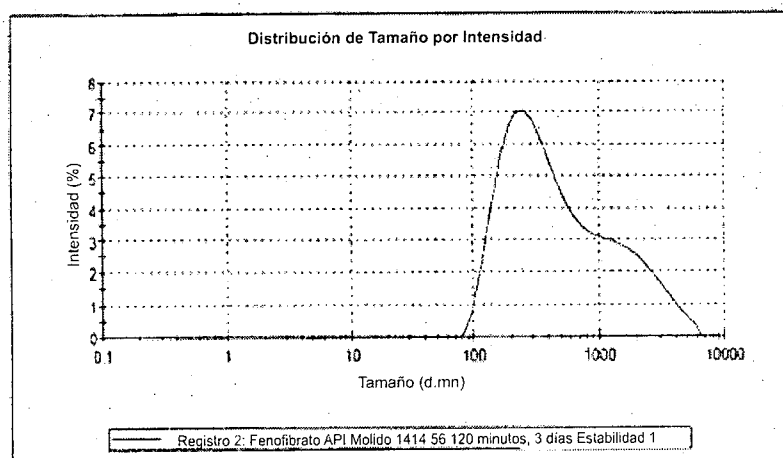


Figura 16

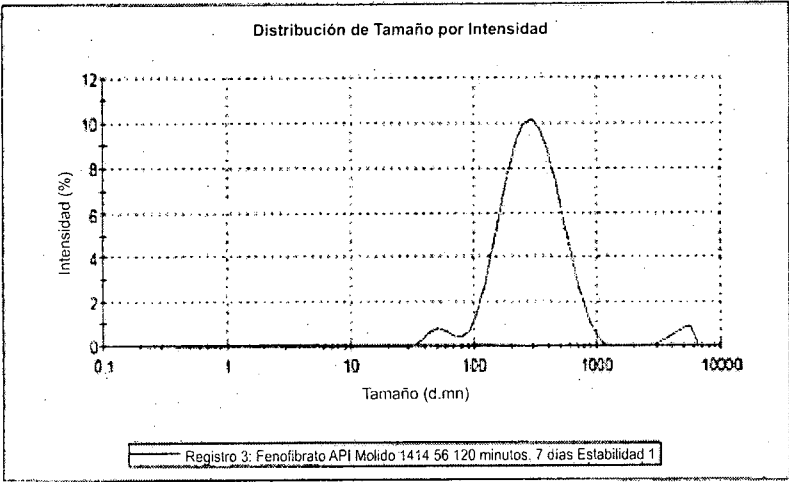
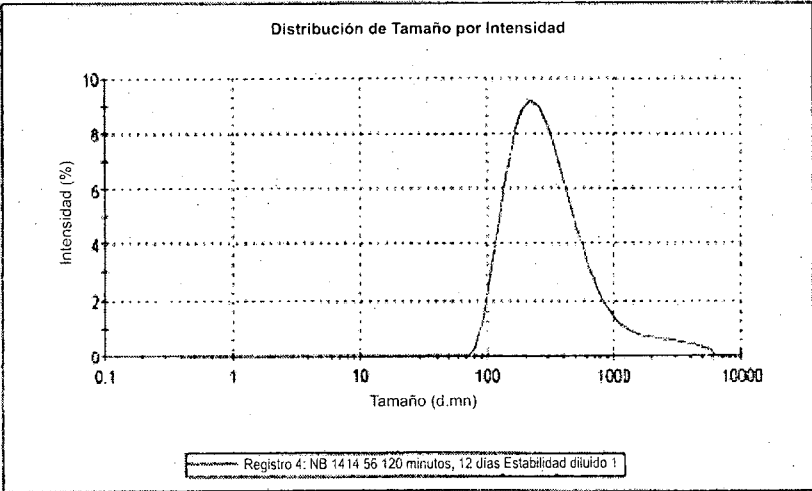


Figura 17



Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

TRANSMITTAL LETTER TO THE UNITED STATES RECEIVING OFFICE

Express Mail mailing number:	Date of Deposit: 26 June 2007
File reference no.: MPC-0097-PCT	International Application no. (if known):
Customer Number:	Earliest priority date claimed (Day/Month/Year): 26 June 2006
Title of the invention: Active Agent Formulations, Methods Of Making, And Methods Of Use	

☒ This is a new International Application

SCREENING DISCLOSURE INFORMATION:

In order to assist in screening the accompanying international application for purposes of determining whether a license for foreign transmittal should and could be granted and for other purposes, the following information is supplied. (check as

☐ The invention disclosed was not made in the United States of America.

☐ There is no prior U.S. application relating to this invention.

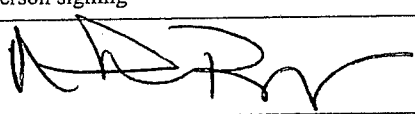
☒ The following prior U.S. application(s) contain subject matter which is related to the invention disclosed in the attached international application. (NOTE: priority to these applications may or may not be claimed on the Request (form PCT/RO/101) and this listing does not constitute a claim for priority.)

application no.	60 / 805,823	filed on	26 June 2006
application no.		filed on	

☒ The present international application contains additional subject matter not found in the prior U.S. application(s) identified above. The additional subject matter is found on pages throughout specification and ☒ DOES NOT ALTER ☐ MIGHT BE CONSIDERED TO ALTER the general nature of the invention in a manner which would require the U.S. application to have been made available for inspection by the appropriate defense agencies under 35 U.S.C. 181 and 37 CFR 5.15.

Itemized list of contents

Sheets of Request form:	4 sheet	Check no.:	Deposit Account 06-1130
Sheets of description (excluding sequence listing):	32 sheet	Return receipt postcard:	1 post card
Sheets of claims:	21 sheet	Power of attorney:	2 Power of Attorneys
Sheets of abstract:	1 sheet	Certified copy of priority document (specify):	
Sheets of drawings:	15 sheet	Other (specify):	
Sheets of sequence listing:			
Sequence listing diskette/CD:			
Tables related to sequence listing CD:			

The person signing this form is the:	☐ Applicant	Leah M. Reimer
	☒ Attorney/Agent (Reg. No.) Reg. No. 39,341	Name of person signing
	☐ Common Representative	Signature 

Customer Number will allow access to the application in Private PAIR but cannot be used to establish or change the correspondence address.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum)

MPC-0097-PCT

Box No. I TITLE OF INVENTION

Active Agent Formulations, Methods Of Making, And Methods Of Use

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

MUTUAL PHARMACEUTICAL COMPANY, INC.
1100 Orthodox Street
Philadelphia, PA 19124

Telephone No.

(215) 697-1710

Facsimile No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant
for the purposes of:

☐ all designated
States

☒ all designated States except
the United States of America

☐ the United States
of America only

☐ the States indicated in
the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common
representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

REIMER, Leah M.
CANTOR COLBURN LLP
55 Griffin Road South
Bloomfield, CT 06002

Telephone No.

(860) 286-2929

Facsimile No.

(860) 286-0115

Agent's registration No. with the Office

Reg. No. 39,341

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> ARNOLD, Kristen 104 Rice Drive Morrisville, PA 19067		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>
Applicant's registration No. with the Office		State (that is, country) of nationality: US
State (that is, country) of residence: US		This person is applicant ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> FENG, Hengsheng 1 Forage Lane Cherry Hill, NJ 08003		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>
Applicant's registration No. with the Office		State (that is, country) of nationality: CN
State (that is, country) of residence: US		This person is applicant for the ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> NIELSEN, Kurt R. 9 Feldspar Drive Chadds Ford, PA 19317		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>
Applicant's registration No. with the Office		State (that is, country) of nationality: US
State (that is, country) of residence: US		This person is applicant for the ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>
Applicant's registration No. with the Office		State (that is, country) of nationality:
State (that is, country) of residence:		This person is applicant for the ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.		

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
- ☐ JP Japan is not designated for any kind of national protection
- ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
- ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may only be used to exclude (irrevocably) the designations concerned if, at the time of filing or subsequently under Rule 26bis.1, the international application contains in Box No. VI a priority claim to an earlier national application filed in the particular State concerned, in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of this earlier national application.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 26 / June / 2006	60/805,823	US		
item (2)				
item (3)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

Transmit certified copy: the receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☒ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

Restore the right of priority: the receiving Office is requested to restore the right of priority for the earlier application(s) identified above or in the Supplemental Box as item(s) (_____). (See also the Notes to Box No. VI; further information must be provided to support a request to restore the right of priority.)

Incorporation by reference: where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA/ EP

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

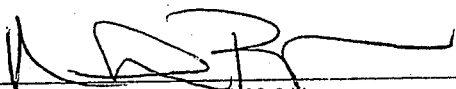
- ☐ Box No. VIII (i) Declaration as to the identity of the inventor :
- ☐ Box No. VIII (ii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent :
- ☐ Box No. VIII (iii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application :
- ☐ Box No. VIII (iv) Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) :
- ☐ Box No. VIII (v) Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty :

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains: (a) on paper , the following number of sheets:	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):	Number of items
request (including declaration and supplemental sheets) : 4	1. ☒ fee calculation sheet	: 1
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 32	2. ☒ original separate power of attorney	: 1
claims : 21	3. ☐ original general power of attorney	:
abstract : 1	4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any:	: 1
drawings : 15	5. ☐ statement explaining lack of signature	:
Sub-total number of sheets 73	6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	:
sequence listing :	7. ☐ translation of international application into (language):	:
tables related thereto :	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:
(for both, actual number of sheets if filed on paper, whether or not also filed in electronic form; see (c) below)	9. ☐ sequence listing in electronic form (indicate type and number of carriers)	:
Total number of sheets : 73	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) :	:
(b) ☐ only in electronic form (Section 801(a)(i))	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter :	:
(i) ☐ sequence listing	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column :	:
(ii) ☐ tables related thereto	10. ☐ tables in electronic form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)	:
(c) ☐ also in electronic form (Section 801(a)(ii))	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) :	:
(i) ☐ sequence listing	(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) :	:
(ii) ☐ tables related thereto	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column :	:
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the	11. ☒ other (specify): Transmittal Letter	: 1
☐ sequence listing:	Express Mail label EV 916 623 127	
☐ tables related thereto:		
(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)		
Figure of the drawings which should accompany the abstract: 13	Language of filing of the international application: ENGLISH	

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).


Leah M. Reimer, Reg. No. 39,341
Applicant's Attorney

For receiving Office use only		2. Drawings: ☐ received: ☐ not received
1. Date of actual receipt of the purported international application:		
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA/	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application.

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Request

For receiving Office use only

International Application No.

Date stamp of the receiving Office

Applicant's or agent's
file reference

MPC-0097-PCT

Applicant

MUTUAL PHARMACEUTICAL COMPANY, INC.

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE

300.00 T

2. SEARCH FEE

2,059.00 S

International search to be carried out by EP

(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the international search.)

3. INTERNATIONAL FILING FEE

Where item (b) and/or (c) of Box No. IX apply, enter Sub-total number of sheets } 73
Where item (b) and (c) of Box No. IX do not apply, enter Total number of sheets

i1 first 30 sheets 1,086.00 i1

i2 43 x 12.00 = 516.00 i2
number of sheets in excess of 30 fee per sheet

i3 additional component (only if sequence listing and/or tables related thereto are filed in electronic form under Section 801(a)(i), or both in that form and on paper, under Section 801(a)(ii)):

400 x fee per sheet = i3

Add amounts entered at i1, i2 and i3 and enter total at I 1,602.00 I

(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international filing fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled,

4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT (if applicable) 20.00 P

5. TOTAL FEES PAYABLE 3,981.00

Add amounts entered at T, S, I and P, and enter total in the TOTAL box

TOTAL

MODE OF PAYMENT (Not all modes of payment may be available at all receiving Offices)

☒ authorization to charge
deposit account (see below)

☐ postal money order

☐ cash

☐ coupons

☐ cheque

☐ bank draft

☐ revenue stamps

☐ other (specify):

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT

(This mode of payment may not be available at all receiving Offices)

☒ Authorization to charge the total fees indicated above.

☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the receiving Office so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.

☐ Authorization to charge the fee for priority document.

Receiving Office: RO/ US

Deposit Account No.: 06-1130

Date: 26 June 2007

Name: Leah M. Reimer

Signature:

205

UNITED STATES PATENT & TRADEMARK RECEIVING OFFICE

In re Application of: MUTUAL PHARMACEUTICAL COMPANY, INC.

For: ACTIVE AGENT FORMULATIONS, METHODS OF MAKING, AND
METHODS OF USE

Express Mail Label No.: EV 916 623 127 US

Docket Number: MPC-0097-PCT

ASSOCIATE POWER OF ATTORNEY

Mail Stop PCT
Commissioner of Patents
P. O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sirs:

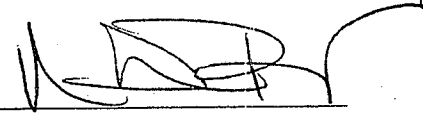
Please recognize:

Karen A. LeCuyer Registration No. 51,928

Of: CANTOR COLBURN LLP, 55 Griffin Road South, Bloomfield, CT 06002, as an associate attorney to represent the undersigned with full power to prosecute and transact all business, and to make or receive payments on behalf of the undersigned before all the competent International Authorities in connection with any and all international applications filed by the undersigned.

Respectfully submitted,

MUTUAL PHARMACEUTICAL COMPANY, INC
Applicants' Attorneys

By: 

Leah M. Reimer

Registration No. 39,341

Date: June 19, 2007
Address: 55 Griffin Road South, Bloomfield, CT 06002
Telephone: (860) 286-2929
Facsimile: (860) 286-0115

PCT

GENERAL POWER OF ATTORNEY

(for several international applications filed under the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 90.5)

The undersigned person(s):

(Family name followed by given name; for a full legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Mutual Pharmaceutical Company, Inc.
1100 Orthodox Street
Philadelphia, PA 19124
US

hereby appoint(s) the following person as:

☒ agent

☐ common representative

Name and address

(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

CANTOR, Michael A., Registration No. 31,152
MURPHY, Keith J., Registration No. 33,979
FOX, David A., Registration No. 38,807

COLBURN II, Philmore H., Registration No. 35,101
REIMER, Leah M., Registration No. 39,341
CURBELO, Pamela J., Registration No. 34,676

CANTOR COLBURN LLP
55 Griffin Road South
Bloomfield, CT 06002

to represent the undersigned before

☒ all the competent International Authorities

☐ the International Searching Authority only

☐ the International Preliminary Examining Authority only

in connection with any and all international applications filed by the undersigned with the following Office

United States Patent & Trademark Office

as receiving Office

and to make or receive payments on behalf of the undersigned.

Signature(s) (where there are several persons, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading this power):



Name: Mr. E. Brendan Magrab
Vice President, Intellectual Property

Date:

2/21/06

PATENT COOPERATION TREATY

207

RECEIVED
MAR 17 2008
CANTOR COLBURN LLP

PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

CANTOR COLBURN LLP
Attn. Reimer, Leah M.
55 Griffin Road South
Bloomfield, CT 06002
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year) 04/03/2008	
Applicant's or agent's file reference MPC-0097-PCT	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2007/014818	International filing date (day/month/year) 26/06/2007
Applicant MUTUAL PHARMACEUTICAL COMPANY, INC.	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Joëlle Gerber May 4 2008 ISR 1wo JL 3/18/08
--	--

207

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

209

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2007/014818

International filing date (day/month/year)
26.06.2007

Priority date (day/month/year)
26.06.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/16 A61K9/14 A61K31/216 A61P3/06

Applicant
MUTUAL PHARMACEUTICAL COMPANY, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaag 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

GOMEZ GALLARDO, S

Telephone No. +31 70 340-9546



209

240

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/014818

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

2/0

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/014818

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 113-120

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 113-120

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/014818

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>6-</u> <u>8,19-21,</u> <u>29-31,</u> <u>38-40,</u> <u>47-49,56-58,65-67,75-77,84-86,94,107,111,115,150,152</u>
	No: Claims	<u>1-</u> <u>5,9-</u> <u>18,22-28,</u> <u>32-37,</u> <u>41-46,</u> <u>50-55,59-</u> <u>64,68-</u> <u>74,78-</u> <u>83,87-93,95-106,108-110,112-114,116-149,151,153-157</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-157</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-157</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

- Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)
and /or
- Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)
see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 113-120 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. CITED DOCUMENTS

Reference is made to the following documents:

- D1: US 2004/072784 A1 (SANT VINAYAK [CA] ET AL) 15 April 2004 (2004-04-15)
- D2: WO 03/013474 A (JAGOTEC AG [CH]) 20 February 2003 (2003-02-20)
- D3: US 2004/058009 A1 (RYDE TUULA [US] ET AL) 25 March 2004 (2004-03-25)
- D4: WO 2006/060817 A (ABBOTT LAB [US]) 8 June 2006 (2006-06-08)
- D5: US 2001/007669 A1 (LIU RONG RON [US] ET AL) 12 July 2001 (2001-07-12)
- D6: WO 03/092659 A (SKYEPHARMA CANADA INC [CA]) 13 November 2003 (2003-11-13)
- D7: CA-A1-2 586 597 (ROEHM GMBH [DE]) 15 June 2006 (2006-06-15)
- D8: WO 96/25150 A (NANOSYSTEMS LLC [US]) 22 August 1996 (1996-08-22)
- D9: US-A-4 961 890 (BOYER JEAN-FRANCOIS [FR]) 9 October 1990 (1990-10-09)
- D10: FR-A-2 841 138 (CLL PHARMA [FR]) 26 December 2003 (2003-12-26)
- D11: US-A-6 074 670 (STAMM ANDRE [FR] ET AL) 13 June 2000 (2000-06-13)

2. Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT

Claims 113-120 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular

substances or compositions, in a first or further medical treatment.

3. CLARITY (Art. 6 PCT and Rule 6.3(b) PCT)

3.1. Although claims 1, 14, 23, 33, 42, 51, 60, 69, 79, 88, 97, 105, 109, 147, 156 and 157 have been drafted as separate independent claims, they appear to relate effectively to the same subject-matter and to differ from each other only with regard to the definition of the subject-matter for which protection is sought and/or in respect of the terminology used for the features of that subject-matter. The aforementioned claims therefore lack conciseness and as such do not meet the requirements of Article 6 PCT. The same applies to claims 113 and 118 (Art. 6 PCT). The attention of the applicant is also drawn to the fact that, according to Rule 13 PCT, the application should relate to one invention only or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept ("requirement of unity of invention").

3.2. Claims 10, 12, 14, 23, 24, 33, 42, 51, 60, 69, 70, 79, 92, 96, 101, 104, 105 and 109 refer to the pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC, which have been assessed in-vivo. In-vivo tests, however, not only depend on the dosage form but also on the patient to whom this dosage form is administered. In other words, C_{max} and AUC depend on factors such as age, gender, renal and hepatic impairment, concomitant diseases, etc. As a consequence, they are considered as unreliable parameters and the skilled person performing an in-vivo test using a dosage form does not know whether (s)he is working inside or outside the scope of the claim because (s)he might obtain a different result with the same product but with another patient or even the same patient at a different time. Therefore, claims 10, 12, 14, 23, 24, 33, 42, 51, 60, 69, 70, 79, 92, 96, 101, 104, 105 and 109 are unclear and do not meet the requirements of Article 6 PCT. Also, in view of the above-mentioned objection, the attention of the applicant is drawn to the fact that said parameters are not taken into account when evaluating the novelty of the present application.

3.3. Independent claims 88, 97, 105, 109, 113 and 118 encompass an extremely large number of active agents. Support within the meaning of Article 6 PCT is only to be found, however, for the poorly water-soluble drugs fenofibrate, metaxalone or oxcarbazepine.

3.4. Claims 51, 69 and 79 do not include the particle sequestrant as a feature. Said feature

is, however, essential for achieving the technical effect or, expressed differently, for solving the technical problem with which the application is concerned. As a consequence, the above-mentioned claims 51, 69 and 79 are considered to lack an essential feature (Art. 6 PCT and Rule 6.3(b) PCT).

3.5. Claims 13, 22, 32, 41, 50, 59, 68, 78, 87, 89, 97 and 118 do not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. These claims attempt to define the composition in terms of a result to be achieved, namely as being able to redisperse in a biorelevant medium. This merely amounts to a statement of the underlying problem, without providing the technical features necessary for achieving this result (i.e. the ingredients of the composition as well as the concentration of said ingredients). The same applies to claims 153 and 154, in which the nanoparticles of fenofibrate are defined as having an average size which changes by no more than 35% (or 15%) within 2 weeks of a first measurement.

4. NOVELTY (Art. 33(2) PCT)

4.1. The attention of the applicant is drawn to the fact that the expression "*acid soluble (meth)acrylate units*", in claims 5, 7, 18, 20, 28, 30, 37, 39, 46, 48, 57, 64, 66, 74, 76, 83, 85, 88, 98, 105, 109, 113, 149 and 151, is, at present, construed in its broadest sense for the purpose of assessing novelty since no experimental conditions whatsoever are disclosed for the evaluation of the solubility of the (meth)acrylate units in the acid and no value of the solubility, under said conditions, is given.

4.2. It is also to be noted that the expression "*particle sequestrant*" is vague and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which it refers. As a consequence, this expression is, at present, construed in its broadest sense when assessing the novelty of the present application.

4.3. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT because the subject-matter of claims 1-5, 9-18, 22-28, 32-37, 41-46, 50-55, 59-64, 68-74, 78-83, 87-93, 95-106, 108-110, 112-114, 116-149, 151 and 153-157 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

Document D1 discloses (cf. page 2, paragraphs 17, 18 and 20; page 4 - page 5, example 2) fenofibrate-loaded supramolecular assemblies comprising a diblock copolymer of poly(ethylene oxide) and poly(butyl(alkyl)acrylate-co-(alkyl)acrylic acid). Neither a phospholipid nor a surfactant are included in the formulation. The size of the assemblies is in the range of 100-300 nm. Therefore, the subject-matter of claims 1, 2, 5, 9-15, 18, 22-25, 28, 32-34, 37, 41-43, 46, 50-52, 55, 59-61, 64, 68-71, 74, 78-80, 83, 87, 147-149, 151 and 153-157 is not new in view of D1.

Document D2 discloses (cf. page 8, lines 5-24; page 9, lines 11-13; page 14, line 22 - page 15, line 2; page 16 - page 27, examples 1-4) a composition comprising nanoparticles containing fenofibrate (average size of 350-750 nm) and a surfactant (vitamin E TPGS). No phospholipid is included in the formulation. The composition may be sprayed onto a sugar sphere for the preparation of a solid dosage form. Therefore, the subject-matter of claims 1-4, 9-17, 22-27, 32-36, 41-45, 50-54, 59-63, 68-73, 78-82, 87, 97, 99, 101-104, 118-120, 147, 148 and 153-157 is not new in view of D2.

Document D3 discloses (cf. page 4, paragraph 28; page 11, paragraph 137 - page 12, paragraph 141; page 14 - page 17, examples 1-5) a composition comprising nanoparticles containing fenofibrate (average size of less than 2000 nm) and a surfactant (docusate sodium (DOSS)). No phospholipid is included in the formulation. Tablets comprising a disintegrant are prepared from the nanoparticulate composition. Said tablets can be coated. Therefore, the subject-matter of claims 1, 2, 9-15, 22-25, 32-34, 41-43, 50-52, 59-61, 68-71, 78-80, 87, 121-148 and 153-157 is not new in view of D3.

Document D4 discloses (cf. page 34 - page 36; examples 6 and 7 and tables 11 and 12 (formulation # 1-0)) a composition comprising nanoparticles containing fenofibrate and copovidone. The mean particle size is less than 2 microns. Neither a phospholipid nor a surfactant are included in the formulation. Therefore, the subject-matter of claims 1, 2, 9-15, 22-25, 32-34, 41-43, 50-52, 59-61, 68-71, 78-80, 87, 147, 148 and 153-157 is not new in view of D4.

Document D5 discloses (cf. page 3, example 3) a composition comprising fenofibrate nanoparticles (size of less than 1 micron since the composition has been filtered through a 1 micron filter) and a surfactant (sodium lauryl sulfate (SLS), Pluronic F127 RTM or Gelucire

53/10 RTM). No phospholipid is included in the formulation. Therefore, the subject-matter of claims 1, 2, 9-15, 22-25, 32-34, 41-43, 50-52, 59-61, 68-71, 78-80, 87, 147, 148 and 153-157 is not new in view of D5.

Document D6 discloses (cf. page 80 - page 85, examples 1-8; page 86 - page 88, examples 15-17) a composition comprising fenofibrate nanoparticles (size of less than 1 micron) and a phospholipid. Therefore, the subject-matter of claims 1, 9-14, 22-24, 32, 33, 41, 42, 50, 147 and 153-157 is not new in view of D6.

Document D7 discloses (cf. page 51 - page 56, examples 1, 4, 5 and 7) a composition comprising nanoparticles of DNA (average size of 150 nm) and Eudragit E RTM. Said composition is applied onto inert cores and subsequently overcoated with Eudragit L RTM. The resulting pellets are formulated as a tablet. Therefore, the subject-matter of claims 88-93, 95-102, 104-106, 108-110, 112-114 and 116-119 is not new in view of D7.

Document D8 discloses (cf. page 3, lines 4-32; page 5, line 20 - page 6, line 6; page 6, line 20 - page 9, line 13; page 10, lines 11-16; page 11, lines 30-36) a composition comprising nanoparticles of a drug (average size of less than 400 nm) together with a steric stabilizer (such as polyvinyl pyrrolidone (PVP)) and a film dispersant (such as SLS, mannitol or mono- or disaccharides), said composition being coated onto inert cores. The resulting composition is overcoated with PVP/PEG. Therefore, the subject-matter of claims 97, 99, 101, 102, 104, 118 and 119 is not new in view of D8.

5. INVENTIVE STEP (Art. 33(3) PCT)

5.1. Claims 1-5, 9-18, 22-28, 32-37, 41-46, 50-55, 59-64, 68-74, 78-83, 87-93, 95-106, 108-110, 112-114, 116-149, 151 and 153-157 being not new are also not inventive (Art. 33(3) PCT).

5.2. Dependent claims 6-8, 19-21, 29-31, 38-40, 47-49, 56-58, 65-67, 75-77, 84-86, 94, 107, 111, 115, 150 and 152 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step. As a matter of fact, D9 discloses (cf. column 2, line 5 - column 3, line 18; claims 1-11) granules comprising an inert core and a coating layer comprising particles of fenofibrate (size

of less than 10 microns; including less than 2000 nm) and a methacrylic polymer. The feature butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate copolymer merely consists in the selection of a methacrylic polymer, such as that disclosed in D9. Such a selection could only be regarded as inventive, if the formulation of the composition with butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate copolymer would present unexpected effects or properties in relation to the rest of methacrylic polymers. However, no such effects or properties are indicated in the application. Furthermore, D10 discloses (cf. page 1, lines 1-15; page 10, lines 4-16; page 14, lines 15-19; page 16, lines 20-28; page 23 - page 25, examples 1 and 2) a composition comprising particles of fenofibrate (size of less than 10 microns), a surfactant (SLS) and Eudragit E 100 RTM (butyl methacrylate-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-methyl methacrylate copolymer). Consequently, the subject-matter of claims 6-8, 19-21, 29-31, 38-40, 47-49, 56-58, 65-67, 75-77, 84-86, 94, 107, 111, 115, 150 and 152 also lacks an inventive step (Art. 33(3) PCT).

5.3. The attention of the applicant is also finally drawn to the relevance of D11 with respect to the inventive step of the present application. Such document discloses (cf. column 2, lines 4-19; column 3, lines 13-48; column 3, line 65 - column 4, line 21; column 5, line 58 - column 6, line 33; claims 1-38) granules comprising an inert core and a coating layer comprising particles of fenofibrate (size of less than 10 microns), a hydrophilic polymer (eg. PVP) and, optionally, a surfactant (Art. 33(3) PCT).

6. INDUSTRIAL APPLICABILITY (Art. 33(4) PCT)

Claims 1-157 satisfy the criterion of industrial applicability set forth in Article 33(4) PCT.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO2007/070082	21/06/2007	09/05/2006	10/05/2005 10/03/2006

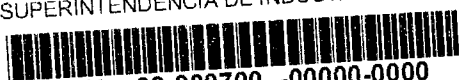
Re Item VIII

Certain observations on the international application

1. In claims 9, 10 and 51, the expression "*NDA #021656*" is unclear (Art. 6 PCT).
2. The term "*Tricor RTM*", employed in claim 11 and appearing to be a registered trade mark, has no precise meaning as it is not internationally accepted as a standard descriptive term, thereby rendering the definition of the subject-matter of this claim unclear (Art. 6 PCT).
3. In claim 97, the expression "*active agent nanoparticles*" seems to be inconsistent with "*fenofibrate granulate*" (Art. 6 PCT).
4. Claim 61 is redundant because claim 60 already discloses the feature "*comprising a particle sequestrant*" (Art. 6 PCT).
5. Claims 149 and 151 appear to disclose exactly the same features. The same applies to claims 150 and 152 (Art. 6 PCT).
6. The use of the term "*about*", in claim 155, is indefinite and as such renders the scope of said claim unclear (Art. 6 PCT).

220

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000700- -00000-0000

Fecha: 2009-01-06 14:45:38 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 219



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudia M Nueva Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia