



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019024747-5 A2



(22) Data do Depósito: 25/05/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 09/06/2020

(54) Título: FORMULAÇÕES DE DOSE FIXA

(51) Int. Cl.: A61K 9/16; A61K 9/20; A61K 31/202; A61K 31/397.

(30) Prioridade Unionista: 26/05/2017 US 62/511,889; 29/12/2017 US 15/859,279.

(71) Depositante(es): ESPERION THERAPEUTICS, INC..

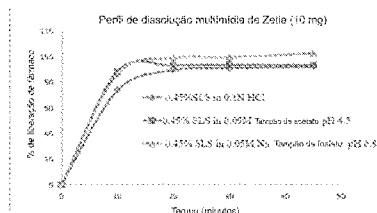
(72) Inventor(es): MOHAMED ABDELNASSER; PRATIBHA S. PILGAONKAR; ANIKUMAR S. GANDHI.

(86) Pedido PCT: PCT US2018034646 de 25/05/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/218147 de 29/11/2018

(85) Data da Fase Nacional: 25/11/2019

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a composições compreendendo: ácido bempedoico e ácido bempedoico e ezetimibe, kits, métodos de uso e processos para preparar as referidas composições. Notavelmente, as formulações fornecidas aqui fornecem composições farmacêuticas com excelentes propriedades de estabilidade e liberação para ambos os medicamentos. Estas formulações melhoradas são úteis no tratamento e prevenção de doenças cardiovasculares.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para  
**"FORMULAÇÕES DE DOSE FIXA".**

### **REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADAS**

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório dos EUA Nº. 62/511.889 depositado em 26 de maio de 2017 e do Pedido dos EUA Nº. 15/859.279 depositado em 29 de dezembro de 2017, que estão incorporados por referência em sua totalidade.

### **ANTECEDENTE DA INVENÇÃO**

#### Campo de Invenção

[002] A presente descrição refere-se a formulações, kits, métodos de uso e métodos para preparar formulações farmacêuticas compreendendo ácido bempedoico e ezetimibe.

#### **Descrição da Técnica Relacionada**

[003] Determinadas moléculas terapêuticas pertencentes a categorias ou classes químicas foram identificadas, ou melhor, reconhecidas como possuindo fluxo deficiente e propriedades de volume pegajosa. Além disso, embora não seja uma regra formalmente expressa, os químicos geralmente observam que compostos do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS) classe II são difíceis de formular devido ao fato de que os compostos da classe II são pobremente solúveis em água e, portanto, sofrem de fraca dissolução no trato gastrointestinal. Tanto o ácido bempedoico (ETC-1002) quanto o Ezetimibe estão nos compostos BCS classe II do produto de fármaco. Ambos são pouco solúveis em água e altamente permeáveis. No estado sólido, o ácido bempedoico apresenta características de fluxo pobres e é muito pegajoso. A viscosidade observada afeta negativamente vários estágios durante o desenvolvimento de formulações farmacêuticas, incluindo pesagem, mistura, granulação e compressão. Esses problemas afetam

negativamente as operações de fabricação de fármaco, principalmente a compressão de comprimidos (operação com baixa rotação, variação de peso, interrupção frequente da máquina; etc.). A granulação padrão do ácido bempedoico apenas reduz marginalmente o comportamento pegajoso, desse modo melhorando a processabilidade. O ácido bempedoico da mesma forma tem um ponto de fusão relativamente baixo, 88 - 91°C e, como tal, contribui para a plasticidade diminuída do volume.

[004] Químicos de formulação forneceram soluções; no entanto, esse trabalho é exclusivo do fármaco particular em estudo. Um equilíbrio deve ser alcançado entre as características de estabilidade e liberação, de modo que o fluxo adaptado e outras propriedades físicas em volume atendam aos requisitos de segurança predefinidos para cada API. Isso torna a técnica da formulação da API muito imprevisível. Desse modo, os químicos de formulação não têm um único conjunto universal de regras ou aditivos que aprimoram quaisquer determinadas propriedades farmacodinâmicas e/ou em volume de API.

[005] Desta maneira, é necessário desenvolver composições farmacêuticas estáveis e eficazes que permitam uma formulação de ácido bempedoico e Ezetimibe ter propriedades físicas melhoradas e desejáveis de PK e volume.

[006] A presente descrição supera dificuldades associadas à co-formular Ácido bempedoico e Ezetimibe, como descrito em detalhes abaixo.

## **SUMARIO DA INVENÇÃO**

[007] Aqui é descrito o desenvolvimento de novas formulações de combinação para um medicamento contendo ácido bempedoico (ETC-1002) e Ezetimibe. Da mesma forma descritas aqui são composições granuladas de ácido bempedoico.

[008] Duas opções de formulação para a combinação são identificadas como aprimoradas e compatíveis para o ácido bempedoico (ETC- 1002) e o Ezetimibe de um estudo de biodisponibilidade realizado e descrito aqui: uma formulação de monocamada e uma bicamada. O comprimido de monocamada é fabricado com misturas granuladas de ambos os compostos misturados em uma única camada. O comprimido de bicamada é fabricado com misturas granuladas de cada composto comprimido em duas (2) camadas separadas.

[009] Os inventores constataram que o tratamento de superfície do ETC-1002 com dióxido de silício coloidal reduz ou elimina o problema de aderência. Esse tratamento envolve a mistura do ETC-1002 com dióxido de silício coloidal primeiro e, em seguida, misturar a mistura com hidroxipropilcelulose (HPC-L) e celulose microcristalina no granulador de mistura rápida; antes da granulação. A granulação é da mesma forma realizada com uma solução aglutinante compreendendo dióxido de silício coloidal e hidroxipropilcelulose (HPC-L). O tratamento do ETC-1002 e a preparação da pré-mistura para granulação são realizados de forma que: 1) hidrofobicidade excessiva não seja transmitida ao ativo, 2) o perfil de dissolução e liberação do ETC-1002 não é afetado adversamente, 3) a estabilidade do ETC-1002 não é adversamente afetada e 4) a incompatibilidade de qualquer um dos excipientes não surge na formulação de combinação de dose fixa contendo Ezetimibe, particularmente na formulação de monocamada.

### **BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

[0010] A Figura 1 mostra o perfil de dissolução de Zetia para Ezetimibe em 500 mL de meio de dissolução usando um aparelho USP-II a 50 rpm.

[0011] A Figura. 2 mostra o perfil de dissolução do comprimido de

ácido bempedoico em diferentes meios com 2,0% p/v de lauril sulfato de sódio (SLS).

[0012] A Figura 3 representa o perfil de dissolução para combinações de produtos de referência em várias condições de dissolução.

[0013] A Figura 4 é um gráfico dos perfis de dissolução do produto de referência e produto de combinação de dose fixa em meios de dissolução discriminatórios refletindo a diferença no processamento da granulação.

[0014] A Figura 5 mostra o perfil de dissolução do ácido bempedoico em três meios discriminatórios diferentes

[0015] A Figura 6 é um gráfico que mostra o perfil de dissolução comparativo de comprimido de ácido bempedoico (o produto de referência) vs. comprimidos de monocamada de combinação de dose fixa com ácido bempedoico de qualidade grossa e fina.

[0016] A Figura 7 descreve um tratamento de superfície das partículas granuladas com ácido bempedoico com ligante Aerosil® e HPC-L.

[0017] A Figura 8 é um gráfico que mostra o perfil de dissolução de comprimidos com diferentes concentrações de ligante.

[0018] A Figura 9 representa o perfil de dissolução comparativo de um Comprimido de combinação de Dose fixa protótipo e um comprimido de Ezetimibe de teste (10 mg) em meio de dissolução discriminatório.

[0019] A Figura 10 representa o perfil de dissolução comparativo para diferentes bateladas de Ezetimibe granulada.

[0020] A Figura 11 ilustra o processo de fabricação de comprimidos de monocamada de combinação de dose fixa.

[0021] A Figura 12 ilustra o processo de fabricação de comprimidos de duas camadas de combinação de dose fixa.

[0022] A Figura 13 mostra perfis de dissolução comparativos para a Ezetimibe dos comprimidos de monocamada e bicamada contra um Produto de Referência.

[0023] A Figura 14 mostra perfis de dissolução comparativos do ácido bempedoico dos comprimidos de monocamada e bicamada contra um produto de referência.

[0024] A Figura 15 mostra perfis de dissolução comparativos de comprimido de monocamada de combinação de dose fixa contra um produto de teste de Ezetimibe.

[0025] A Figura 16 mostra perfis de dissolução comparativos do ácido bempedoico dos comprimidos de monocamada e duas camadas contra um produto de teste de Ezetimibe.

[0026] A Figura 17 mostra perfis de dissolução comparativos do ácido bempedoico dos comprimidos de monocamada e duas camadas contra um produto de teste de Ezetimibe.

[0027] A Figura 18 mostra perfis de dissolução comparativos de ácido bempedoico do produto de teste de combinação de dose fixa em meio QC.

### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

[0028] Resumidamente, e como descrito em mais detalhes abaixo, aqui descritos são novas composições contendo ácido bempedoico ou ácido bempedoico e Ezetimibe, kits, métodos de utilização e processos para preparar as referidas composições. As vantagens para esta abordagem são numerosas e incluem, entre outras, propriedades farmacocinéticas (PK) melhoradas de um ou ambos do ácido bempedoico e de Ezetimibe, e melhor fluidez e outras propriedades físico-químicas em volume da composição no estado sólido. Como descrito acima, muitos compostos BCS classe II sofrem de PK e propriedades em volume diminuídas. Portanto, existe uma necessidade significativa de formulações que melhorem as

propriedades físico-químicas de composições farmacêuticas contendo ácido bempedoico.

### **Definições**

[0029] Os termos usados nas reivindicações e nas especificações são definidos como mencionado abaixo, a menos que de outra maneira especificado. Além disso, se qualquer termo ou símbolo aqui utilizado não for definido como estabelecido abaixo, ele terá seu significado ordinário na técnica.

[0030] A prática da presente invenção inclui o uso de técnicas convencionais de química orgânica, biologia molecular (incluindo técnicas recombinantes), microbiologia, biologia celular, bioquímica e imunologia, que estão dentro do conhecimento da técnica.

[0031] Quando aqui usado e nas reivindicações anexas, artigos singulares como "um", "uma" e "o" e referentes similares no contexto de descrever os elementos (especialmente no contexto das reivindicações a seguir) devem ser interpretados para abranger tanto o singular quanto o plural, a menos que de outra maneira indicado aqui ou claramente contradito pelo contexto. A recitação de faixas de valores aqui mencionada é meramente pretendida servir como um método abreviado de se referir individualmente a cada valor separado dentro da faixa, incluindo os limites superiores e inferiores da faixa, a menos que de outra maneira indicado aqui, e cada valor separado seja incorporado à especificação como se fosse recitada aqui individualmente. Todos os métodos aqui descritos podem ser realizados em qualquer ordem adequada, a menos que de outra maneira indicado aqui ou claramente contradito pelo contexto. O uso de todo e qualquer exemplo ou linguagem exemplar (por exemplo, "tal como") fornecido aqui, é pretendido meramente melhor iluminar as modalidades e não representa uma limitação no escopo das reivindicações, a menos que seja de outra maneira indicado. Nenhuma

linguagem na especificação deve ser interpretada como indicando qualquer elemento não reivindicado como essencial.

[0032] Quando aqui utilizado, o termo "doenças cardiovasculares" refere-se a doenças do coração e do sistema circulatório. Essas doenças são frequentemente associadas a dislipoproteinemias e/ou dislipidemias. As doenças cardiovasculares que as composições da presente invenção são úteis para prevenir ou tratar incluem, porém não são limitadas a, arteriosclerose; aterosclerose; acidente vascular encefálico; isquemia; disfunções do endotélio, em particular aquelas disfunções que afetam a elasticidade dos vasos sanguíneos; doença vascular periférica; doença cardíaca coronária; infarto do miocárdio; infarto cerebral e re-estenose.

[0033] Quando aqui utilizado, o termo "dislipidemias" refere-se a distúrbios que levam a ou são manifestados por níveis aberrantes de lipídios circulantes. Na medida em que os níveis de lipídios no sangue são muito altos, as composições da invenção são administradas a um paciente para restaurar os níveis normais. Níveis normais de lipídios são relatados em tratados médicos conhecidos por aqueles versados na técnica. Por exemplo, os níveis sanguíneos recomendados de LDL, HDL, triglicerídeos livres e outros parâmetros relacionados ao metabolismo lipídico podem ser encontrados no site da American Heart Association and that of the National Cholesterol Education Program of the National Heart, Lung and Blood Institute ([http://www.americanheart.org/cholesterol-/about\\_level.html](http://www.americanheart.org/cholesterol-/about_level.html) and [http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/chol/hb-c\\_what.html](http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/chol/hb-c_what.html), respectivamente). Atualmente, o nível recomendado de colesterol HDL no sangue está acima de 35 mg/dL; o nível recomendado de colesterol LDL no sangue é inferior a 130 mg/dL; a taxa de colesterol LDL:HDL recomendada no sangue é inferior a 5:1, idealmente 3,5:1; e o nível recomendado de triglicerídeos livres no sangue é inferior a 200 mg/dL.

[0034] O termo "indivíduo" refere-se a qualquer mamífero, incluindo seres humanos, e inclui mamíferos como os animais de interesse veterinário e de pesquisa que incluem, porém não são limitados a: símios, gado, cavalos, cães, gatos e roedores. O termo "indivíduo" é alternável com o termo "paciente".

[0035] O termo "quantidade suficiente" significa uma quantidade suficiente para produzir o efeito desejado, por exemplo, uma quantidade suficiente para modular a agregação de proteínas em uma célula.

[0036] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" é uma quantidade que é eficaz para melhorar um sintoma de uma doença. Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode, em algumas modalidades, ser uma "quantidade profilaticamente eficaz", pois a profilaxia pode ser considerada terapia.

[0037] O termo "administrando" ou "administração" de um fármaco e/ou terapia a um indivíduo (e equivalentes gramaticais desta frase) refere-se igualmente à administração direta ou indireta, que pode ser administrada a um indivíduo por um profissional médico, pode ser autoadministração e/ou administração indireta, que pode ser o ato de prescrever ou induzir alguém a prescrever um medicamento e/ou terapia a um indivíduo.

[0038] O termo "tratar" ou "tratamento de" um distúrbio ou doença refere-se a tomar medidas para aliviar os sintomas do distúrbio ou doença, ou de outra maneira obter alguns resultados benéficos ou desejados para um indivíduo, incluindo resultados clínicos. Quaisquer resultados clínicos benéficos ou desejados podem incluir, porém não são limitados a alívio ou melhoria de um ou mais sintomas de câncer ou sobrevida condicional e redução da carga ou volume do tumor; diminuição da extensão da doença; atraso ou lentidão da progressão do tumor ou progressão da doença; melhoria, palição ou

estabilização do tumor e/ou estado da doença; ou outros resultados benéficos.

[0039] Os compostos da presente tecnologia podem existir como solvatos, especialmente hidratos. Hidratos podem se formar durante a fabricação dos compostos ou composições compreendendo os compostos, ou hidratos podem se formar ao longo do tempo devido à natureza higroscópica dos compostos. Os compostos da presente tecnologia podem existir como solvatos orgânicos também, incluindo solvatos de DMF, éter e álcool, entre outros. A identificação e preparação de qualquer solvato específico está dentro das experiências do técnico ordinário em química orgânica ou medicinal sintética.

[0040] Para os propósitos desta especificação e reivindicações anexas, a menos que de outra maneira indicado, todos os números que expressam quantidades, tamanhos, dimensões, proporções, formas, formulações, parâmetros, porcentagens, parâmetros, quantidades, características e outros valores numéricos utilizados na especificação e reivindicações, devem ser entendidas como sendo modificadas em todos os exemplos pelo termo "cerca de", embora o termo "cerca de" possa não aparecer expressamente com o valor, quantidade ou faixa. Desta maneira, a menos que de outra maneira indicado, os parâmetros numéricos mencionados na especificação a seguir e nas reivindicações anexas não são e não necessitam ser exatos, porém podem ser aproximados e/ou maiores ou menores, quando desejado, refletindo tolerâncias, fatores de conversão, arredondamento, erro de medição e similares, e outros fatores conhecidos daqueles versados na técnica, dependendo das propriedades desejadas que se deseja obter pelo objetivo atualmente descrito. Por exemplo, o termo "cerca de", ao se referir a um valor, pode ser pretendido abranger variações de, em alguns aspectos  $\pm 100\%$  em alguns aspectos  $\pm 50\%$ , em alguns aspectos  $\pm 20\%$ , em

alguns aspectos  $\pm$  10%, em alguns aspectos  $\pm$  5%, em alguns aspectos  $\pm$  1%, em alguns aspectos  $\pm$  0,5% e em alguns aspectos  $\pm$  0,1% a partir da quantidade especificada, pois essas variações são apropriadas para realizar os métodos descritos ou empregar as composições descritas.

[0041] A menos que de outra maneira definido, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados tem o significado comumente entendido por uma pessoa versada na técnica ao qual esta invenção pertence.

[0042] Ao longo deste pedido, o texto refere-se a várias modalidades dos presentes compostos, composições e métodos. As várias modalidades descritas são pretendidas a fornecer uma variedade de exemplos ilustrativos e não devem ser interpretadas como descrições de espécies alternativas. Em vez disso, deveria ser notado que as descrições de várias modalidades fornecidas aqui podem ter um escopo sobreposto. As modalidades discutidas aqui são meramente ilustrativas e não pretendem limitar o escopo da presente tecnologia.

### **Formulações e Composições Farmacêuticas**

[0043] Aqui descritas são combinações de ácido bempedoico e Ezetimibe formuladas em composições farmacêuticas.

[0044] Em um aspecto, a presente descrição fornece uma composição farmacêutica compreendendo: Ácido bempedoico misturado com um lubrificante selecionado a partir do grupo consistindo em: dióxido de silício coloidal, estearil fumarato de sódio e estearato de magnésio; Ezetimibe; e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0045] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição farmacêutica em que a composição compreende pelo menos 40% e nem mais de 95% de ácido bempedoico em peso da

composição total e pelo menos 0,5% e não mais do que 20% de Ezetimibe por peso da composição total.

[0046] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição farmacêutica em que a composição compreende ainda um ou mais dentre: estearato de magnésio, hidroxipropilcelulose (HPC-L), um composto de pirrolidona, um sacarídeo, um tensoativo aniônico, celulose microcristalina e um amido.

[0047] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição farmacêutica em que a composição compreende ainda cada uma dentre: estearato de magnésio, hidroxipropilcelulose (HPC-L), um composto de pirrolidona, um sacarídeo, um tensoativo aniônico, celulose microcristalina e um amido.

[0048] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição farmacêutica em que a celulose microcristalina, quando presente, compreende um tamanho de partícula médio de pelo menos 100  $\mu\text{m}$  e compreende um teor de umidade de pelo menos 3% e não mais do que 5% em peso da celulose microcristalina.

[0049] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição farmacêutica em que o tensoativo aniônico, quando presente, é lauril sulfato de sódio.

[0050] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição farmacêutica em que o composto de pirrolidona, quando presente, é Povidona.

[0051] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição farmacêutica em que o sacarídeo, quando presente, é lactose monoidratada.

[0052] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição farmacêutica em que 1,03% em peso do estearato de magnésio total, quando presente, tem um tamanho de partícula de pelo menos 45  $\mu\text{m}$  e não mais do que 150  $\mu\text{m}$ .

[0053] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição farmacêutica em que a composição está na forma de um comprimido e compreende ainda um revestimento à base de álcool polivinílico (PVA); e em que o revestimento compreende: álcool polivinílico (PVA), monocaprilocaprato de glicerol tipo 1, lauril sulfato de sódio, dióxido de titânio e talco.

[0054] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição farmacêutica em que a quantidade de estearato de magnésio está entre 1 mg e 10 mg, a quantidade de hidroxipropilcelulose (HPC-L) está entre 5 mg e 25 mg, a quantidade de pirrolidona está entre 0,5 mg e 5 mg, a quantidade de sacarídeo está entre 50 mg e 100 mg, a quantidade de tensoativo aniônico está entre 0,5 mg e 5 mg, a quantidade de celulose microcristalina está entre 25 mg e 100 mg e a quantidade de glicolato de amido sódico está entre 5 mg e 50 mg.

[0055] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição farmacêutica em que a quantidade de ácido bempedoico está entre 80 mg e 250 mg; e a quantidade de Ezetimibe está entre 5 mg e 25 mg. Em alguns aspectos, a quantidade de ácido bempedoico está entre 100 mg e 200 mg; e a quantidade de Ezetimibe está entre 7 mg e 15 mg. Em alguns aspectos, a quantidade de ácido bempedoico está entre 150 mg e 200 mg; e a quantidade de Ezetimibe está entre 9 mg e 12 mg.

[0056] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição farmacêutica em que a quantidade de ácido bempedoico é de 180 mg e a quantidade de Ezetimibe é de 10 mg.

[0057] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição farmacêutica em que a quantidade de ácido bempedoico é uma dose fixa e a quantidade de Ezetimibe é uma dose fixa.

[0058] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma

composição farmacêutica compreendendo Ezetimibe e ácido bempedoico, como aqui descrito, que possui características de fluidez melhoradas, como aqui descrito.

[0059] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição farmacêutica compreendendo Ezetimibe e ácido bempedoico, como descrito aqui, que possui características antiaderência melhoradas, como aqui descrito.

[0060] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição farmacêutica compreendendo Ezetimibe e ácido bempedoico, como aqui descrito, que possui características de PK melhoradas, como aqui descrito.

[0061] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição farmacêutica compreendendo Ezetimibe e ácido bempedoico, como aqui descrito, que possui características de solubilidade melhoradas, como aqui descrito.

[0062] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição farmacêutica compreendendo Ezetimibe e ácido bempedoico como aqui descrito que melhorou as características de liberação prolongada como aqui descrito.

[0063] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição farmacêutica compreendendo Ezetimibe e ácido bempedoico, como aqui descrito, que possui características químio-físicas melhoradas, como tamanho de partícula, área de superfície, volume de poros e outras propriedades, como aqui descrito.

[0064] Em alguns aspectos, o Ezetimibe na composição farmacêutica é amorfo. Em alguns aspectos, o Ezetimibe na composição farmacêutica é um polimorfo.

[0065] Em alguns aspectos, o ácido bempedoico na composição farmacêutica é amorfo. Em alguns aspectos, o ácido bempedoico na composição farmacêutica é um polimorfo.

[0066] Em alguns aspectos, um dos ácidos bempedoicos ou Ezetimibe é amorfo. Em alguns aspectos, um dos ácidos bempedoicos ou Ezetimibe é um polimorfo.

[0067] As formulações descritas aqui compreendem o(s) composto(s) ativo(s), um excipiente, veículo, tampão, estabilizador ou outro material farmacologicamente aceitável bem conhecido por aqueles versados na técnica. Esses materiais devem ser não tóxicos e não devem interferir na eficácia do ingrediente ativo. A natureza precisa do veículo ou outro material pode depender da rotina de administração, por exemplo, rotina oral, intravenosa, cutânea ou subcutânea, nasal, intramusculares e intraperitoneais.

[0068] Os compostos na combinação, e solvatos destes, da presente descrição podem ser formulados em composições farmacêuticas. Estas composições podem compreender um excipiente, veículo, tampão, estabilizador ou outros materiais farmacologicamente aceitáveis bem conhecidos por aqueles versados na técnica. A natureza precisa do transportador ou outro material pode depender da rotina de administração, por exemplo rotinas orais, intravenosas, cutâneas ou subcutâneas, nasais, intramusculares, intraperitoneais.

[0069] As composições farmacêuticas para administração oral podem estar na forma de comprimido, cápsula, pó ou líquido. Um comprimido pode incluir um veículo sólido, como gelatina ou um adjuvante. As composições farmacêuticas líquidas geralmente incluem um veículo líquido, como água, petróleo, óleos animais ou vegetais, óleo mineral ou óleo sintético. Solução salina fisiológica, dextrose ou outra solução de sacarídeo ou glicóis, como etileno glicol, propileno glicol ou polietileno glicol podem ser incluídas.

[0070] Para injeção intravenosa, cutânea ou subcutânea ou injeção no sítio de aflição, o ingrediente ativo estará na forma de uma

solução aquosa parenteralmente aceitável, que é livre de pirogênio e tem pH, isotonicidade e estabilidade adequados. Aqueles de experiência relevante na técnica serão capazes de preparar soluções adequadas usando, por exemplo, veículos isotônicos, como injeção de cloreto de sódio, injeção de Ringer, injeção de Ringer lactada. Preservativos, estabilizadores, tampões, antioxidantes e/ou outros aditivos podem ser incluídos, quando necessário.

[0071] Uma composição pode ser administrada sozinha ou em combinação com outros tratamentos, simultaneamente ou sequencialmente dependente da condição a ser tratada.

[0072] Em geral, os compostos da presente tecnologia serão administrados em uma quantidade terapeuticamente eficaz por qualquer um dos modos de administração aceitos para agentes que servem utilidades similares. A quantidade atual do composto da presente tecnologia, isto é, o ingrediente ativo, dependerá de vários fatores, como a gravidade da doença a ser tratada, a idade e a saúde relativa do indivíduo, a potência do composto usado, a rotina e forma de administração, e outros fatores bem conhecidos do técnico versado. O medicamento pode ser administrado pelo menos uma vez ao dia, de preferência uma ou duas vezes ao dia.

[0073] Uma quantidade eficaz de tais agentes pode ser facilmente determinada por experimentação de rotina, como pode a rotina de administração mais eficaz e conveniente e a formulação mais apropriada. Várias formulações e sistemas de administração de medicamentos estão disponíveis na técnica. Veja, por exemplo, Gennaro, A.R., ed. (1995) Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a ed., Mack Publishing Co.

[0074] Uma dose terapeuticamente eficaz pode ser estimada inicialmente usando uma variedade de técnicas bem conhecidas na técnica. As doses iniciais usadas em estudos com animais podem ser

baseadas em concentrações eficazes e estabelecidas em ensaios de cultura de células. Os intervalos de dosagem apropriados para seres humanos podem ser determinados, por exemplo, usando dados obtidos de estudos em animais e ensaios de cultura de células.

[0075] Uma quantidade eficaz ou uma quantidade ou dose terapeuticamente eficaz de um agente, por exemplo, um composto da presente tecnologia, refere-se à quantidade do agente ou composto que resulta na melhoria dos sintomas ou no prolongamento da sobrevivência em um indivíduo. A toxicidade e eficácia terapêutica de tais moléculas podem ser determinadas por procedimentos farmacêuticos padrões em culturas celulares ou animais experimentais, por exemplo, determinando o LD<sub>50</sub> (a dose letal para 50% da população) e o ED<sub>50</sub> (a dose terapeuticamente eficaz em 50% da população). A razão da dose de efeitos tóxicos para terapêuticos é o índice terapêutico, que pode ser expresso como a razão LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>. Os agentes que exibem altos índices terapêuticos são os preferidos.

[0076] A quantidade eficaz ou quantidade terapeuticamente eficaz é a quantidade do composto ou composição farmacêutica que provocará a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou humano que está sendo procurado pelo pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico. As dosagens caem particularmente dentro de uma faixa de concentrações circulantes que inclui o ED<sub>50</sub> com pouca ou nenhuma toxicidade. As dosagens podem variar dentro desta faixa, dependendo da forma de dosagem empregada e/ou da rotina de administração utilizada. A formulação exata, rotina de administração, dosagem e intervalo de dosagem devem ser escolhidos de acordo com métodos conhecidos na técnica, tendo em vista as especificidades da condição de um indivíduo.

[0077] A quantidade e o intervalo de dosagem podem ser ajustados individualmente para fornecer níveis plasmáticos da fração

ativa que são suficientes para alcançar os efeitos desejados; isto é, a concentração efetiva mínima (MEC). O MEC variará para cada composto, porém pode ser estimado a partir de, por exemplo, dados *in vitro* e experiências com animais. As dosagens necessárias para atingir o MEC dependerão das características individuais e da rotina de administração. Nos casos de administração local ou captação seletiva, a concentração local efetiva do medicamento pode não estar relacionada à concentração plasmática.

[0078] A quantidade de agente ou composição administrada pode depender de uma variedade de fatores, incluindo sexo, idade e peso do indivíduo a ser tratado, gravidade da aflição, modo de administração e julgamento da prescrição médica.

[0079] A presente tecnologia não se limita a nenhuma composição específica ou veículo farmacêutico, pois tal pode variar. Em geral, os compostos da presente tecnologia serão administrados como composições farmacêuticas por qualquer uma das seguintes rotinas: administração oral, sistêmica (por exemplo, transdérmica, intranasal ou por supositório) ou parenteral (por exemplo, intramuscular, intravenosa ou subcutânea). A forma preferida de administração é a oral, utilizando um regime de dosagem diária conveniente que pode ser ajustado de acordo com o grau de aflição. As composições podem assumir a forma de comprimidos, pílulas, cápsulas, semissólidos, pós, formulações de liberação prolongada, soluções, suspensões, elixires, aerossóis ou quaisquer outras composições apropriadas. Outra maneira preferida para administrar compostos da presente tecnologia é a inalação.

[0080] A escolha da formulação depende de vários fatores, como o modo de administração do medicamento e a biodisponibilidade da substância do medicamento. Para administração por inalação, o composto pode ser formulado como solução líquida, suspensões, propelentes de aerossol ou pó seco e carregado em um dispensador

adequado para administração. Existem vários tipos de inaladores de dispositivos farmacêuticos para inalação, nebulizadores, inaladores de dose calibrada (MDI) e inaladores de pó seco (DPI). Os dispositivos nebulizadores produzem uma corrente de ar de alta velocidade que faz com que agentes terapêuticos (que são formulados na forma líquida) sejam pulverizados como uma névoa que é transportada para o trato respiratório do indivíduo. Os MDI são tipicamente formulados com um gás comprimido. Após a atuação, o dispositivo descarrega uma quantidade medida de agente terapêutico por gás comprimido, desse modo proporcionando um método confiável de administração de uma quantidade definida de agente. O DPI distribui agentes terapêuticos na forma de um pó de fluxo livre que pode ser disperso na corrente de ar inspiratória do indivíduo durante a respiração pelo dispositivo. Para obter um pó de fluxo livre, o agente terapêutico é formulado com um excipiente como a lactose. Uma quantidade medida de agente terapêutico é armazenada na forma de cápsula e é dispensada a cada atuação.

[0081] As formas de dosagem farmacêuticas de um composto da presente tecnologia podem ser fabricadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica, como, por exemplo, por mistura convencional, peneiração, dissolução, fusão, granulação, produção de drágeas, formação de comprimidos, suspensão, extrusão, secagem por pulverização, levigação, emulsificação, (nano/micro-) encapsulação, aprisionamento ou processos de liofilização. Como notado acima, as composições da presente tecnologia podem incluir um ou mais ingredientes inativos fisiologicamente aceitáveis que facilitam o processamento de moléculas ativas em preparações para uso farmacêutico.

### **Comprimidos**

[0082] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece um

comprimido de monocamada ou duas camadas, como aqui descrito. O comprimido de monocamada ou duas camadas compreende uma composição de ácido bempedoico e Ezetimibe e, opcionalmente, um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, como aqui descrito.

[0083] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece um comprimido de duas camadas compreendendo ácido bempedoico e Ezetimibe, em que a primeira camada compreende: Ezetimibe granulada com um excipiente farmacologicamente aceitável; e em que a segunda camada compreende: Ácido bempedoico granulado com um lubrificante e um excipiente farmacologicamente aceitável, em que o lubrificante é selecionado a partir do grupo consistindo em: dióxido de silício coloidal, estearil fumarato de sódio e estearato de magnésio.

[0084] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece um comprimido de duas camadas, em que o ácido bempedoico é de pelo menos 20% e não mais do que 64% em peso do comprimido total e o Ezetimibe é de pelo menos 1% e não mais do que 7% em peso do comprimido total.

[0085] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece um comprimido de duas camadas, em que a primeira camada é de pelo menos 0,1% e não mais do que 23% em peso do comprimido total e a segunda camada é de pelo menos 0,1% e não mais do que 74 % em peso do comprimido total.

[0086] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece um comprimido de duas camadas em que a friabilidade do comprimido é de pelo menos 0,01% e não mais do que 0,1%. A friabilidade é um teste de rotina para composições de comprimidos, o técnico versado pode determinar a friabilidade por vários métodos. Por exemplo, o técnico versado na técnica pode determinar a friabilidade das composições da presente descrição pelos métodos descritos na monografia USP Tablet Friability <1216>, que descreve o aparelho

recomendado e o procedimento de teste. Aqui, USP Tablet Friability <1216> está incorporada por referência em sua totalidade.

[0087] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece um comprimido de monocamada ou duas camadas compreendendo Ezetimibe e ácido bempedoico, como descrito aqui, que possui características físicas melhoradas, como Friabilidade e outras propriedades, como aqui descrito.

### **Composições Granuladas**

[0088] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição granulada que compreende: Ácido bempedoico misturado com um lubrificante selecionado a partir do grupo consistindo em: dióxido de silício coloidal, estearil fumarato de sódio e estearato de magnésio.

[0089] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição granulada em que a composição compreende ainda um excipiente farmacologicamente aceitável.

[0090] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição granulada em que o lubrificante é dióxido de silício coloidal.

[0091] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição granulada em que a composição tem uma densidade de volume de pelo menos 0,25 gm/ml e não mais do que 0,55 gm/ml.

[0092] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição granulada em que a composição tem um Índice de Carr de pelo menos 10 e não mais do que 30. O índice de Carr refere-se à compressibilidade e, portanto, à fluidez de um material. O índice de Carr é uma medição de rotina para alguém versado na técnica e vários métodos podem ser empregados. Por exemplo, o técnico versado pode usar os métodos, aparatos e procedimentos descritos na monografia USP29-F24 (página 2638) para determinar o Índice de

Carr de uma composição da presente descrição. Aqui, a totalidade da monografia USP29 é incorporada por referência.

[0093] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição granulada em que os grânulos da composição têm um ângulo de repouso de pelo menos 20 não mais do que 45. A morfologia de um determinado material e sua composição afetam o ângulo de repouso. O ângulo de repouso está relacionado à densidade, área de superfície, formas das partículas e coeficiente de atrito do material. Alguém versado na técnica pode usar vários métodos para determinar o ângulo de repouso, um exemplo seria usar os métodos e procedimentos descritos na USP29.

[0094] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição granulada em que o ácido bempedoico está presente em uma quantidade de pelo menos 50% e não mais do que 95% em peso da formulação total.

[0095] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição granulada em que a composição compreende ainda hidroxipropilcelulose (HPC-L). Em alguns aspectos, a presente descrição fornece uma composição granulada em que a composição compreende ainda celulose microcristalina. Em alguns aspectos, a quantidade de HPC-L é de pelo menos 3% e não mais do que 10% em peso da formulação total; a quantidade do ácido bempedoico é de pelo menos 50% e não mais do que 95% em peso da formulação total; e a quantidade de celulose microcristalina é de pelo menos 1% e não mais do que 20% em peso da formulação total.

[0096] Em alguns aspectos, o ácido bempedoico na composição granulada é amorfo. Em alguns aspectos, o ácido bempedoico na composição granulada é um polimorfo.

### **Kits**

[0097] A presente descrição da mesma forma fornece um kit

compreendendo uma ou mais composições que por si só compreendem ácido bempedoico ou uma combinação de ácido bempedoico e Ezetimibe e instruções de uso. A presente descrição fornece ainda um kit compreendendo uma ou mais composições.

[0098] A presente descrição fornece ainda um kit compreendendo uma ou mais composições compreendendo ácido bempedoico ou ácido bempedoico e Ezetimibe e, opcionalmente, as composição e/ou kit inclui pelo menos um veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável.

[0099] Em alguns aspectos, a descrição fornece um kit que compreende uma composição de combinação compreendendo: Ácido bempedoico misturado com um lubrificante selecionado a partir do grupo que consiste em: dióxido de silício coloidal, estearil fumarato de sódio e estearato de magnésio e Ezetimibe, e opcionalmente em pelo menos um veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável.

[00100] Em um aspecto, a presente descrição fornece um kit e instruções de uso, onde as instruções de uso recitam um processo ou recitam instruções para misturar uma ou mais das composições granuladas ou uma ou mais composições farmacêuticas ou um ou mais comprimidos com uma ou mais composições.

[00101] Os componentes individuais do kit podem ser empacotados em recipientes separados e, associados a esses recipientes, pode ser um aviso na forma prescrita por uma agência governamental que regula a fabricação, uso ou venda de produtos farmacêuticos ou produtos biológicos, aviso que reflete a aprovação pela agência de fabricação, uso ou venda. O kit pode opcionalmente conter instruções ou orientações descrevendo o método de uso ou regime de administração para a construção de ligação de antígeno.

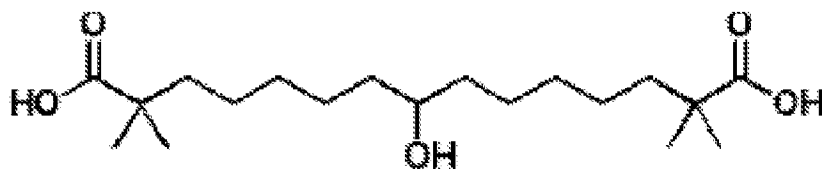
[00102] Quando um ou mais componentes do kit são fornecidos como soluções, por exemplo, uma solução aquosa ou uma solução

aquosa estéril, o meio do recipiente pode ser ele próprio um inalante, seringa, pipeta, conta-gotas ou outro aparelho similar, a partir do qual a solução pode ser administrada a um indivíduo ou aplicada e misturada com os outros componentes do kit.

[00103] Os componentes do kit podem da mesma forma ser fornecidos na forma seca ou liofilizada e o kit pode adicionalmente conter um solvente adequado para a reconstituição dos componentes liofilizados. Independentemente do número ou tipo de recipientes, os kits aqui descritos podem da mesma forma compreender um instrumento para auxiliar na administração da composição a um paciente. Esse instrumento pode ser um inalador, dispositivo de pulverização nasal, seringa, pipeta, pinça, colher medida, conta-gotas ou veículo de liberação médica aprovado similar.

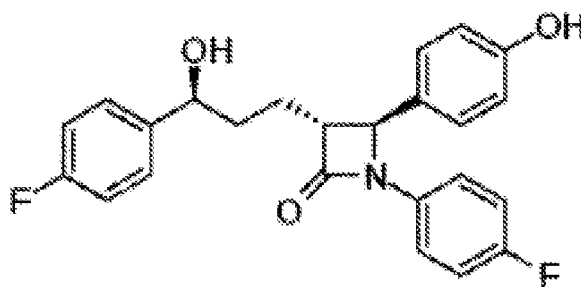
[00104] Sínteses de ácido bempedoico (ETC-1002) e Ezetimibe

[00105] A estrutura do ETC-1002 é:



[00106] O ETC-1002 e os processos para a síntese do ETC-1002 são descritos na Patente U.S. N<sup>o</sup>. 7.335.799. Os detalhes deste processo podem ser encontrados na Publicação de Patente U.S. N<sup>o</sup>. US2005/0043278A1, publicada nos parágrafos [0247] - [0343] da especificação, que está aqui incorporada por referência.

[00107] A estrutura da Ezetimibe é:



[00108] A Ezetimibe e o processo para a síntese de Ezetimibe são descritos na Patente U.S. Nº. 5.631.365. Os detalhes deste processo podem ser encontrados na especificação, começando na página 4 coluna da direita, linha 43 a página 11 coluna da direita, linha 65, cada dos quais está aqui incorporado por referência.

[00109] Além disso, ambos os compostos são moléculas pequenas com menos de 500 Da em peso e o técnico versado será capaz de usar textos de referência sintéticos para sintetizar o composto final desejado a partir de químicas facilmente disponíveis ou comercialmente disponíveis. Tais referências incluem, porém não são limitadas a: Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5, and Supplemental (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001), and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), T. W. Greene and P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, New York, 1999.

### **Granulação**

[00110] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece um processo de granulação de ácido bempedoico, o processo compreendendo: mistura a seco: ácido bempedoico, um lubrificante e um excipiente farmacologicamente aceitável, em que o lubrificante é selecionado a partir do grupo consistindo em: dióxido de silício coloidal, estearil fumarato de sódio e estearato de magnésio; separadamente misturar uma preparação aquosa de HPC-L; misturar a mistura seca e preparação aquosa; e granular a mistura.

[00111] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece um processo de granulação de ácido bempedoico, em que o processo

compreende ainda o uso de um misturador rápido para granular a mistura.

[00112] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece um processo de granulação do ácido bempedoico, em que o processo compreende ainda a secagem da mistura.

[00113] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece um processo de granulação do ácido bempedoico, em que o processo compreende ainda a moagem e a peneiração da mistura.

[00114] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece um processo de granulação do ácido bempedoico, em que a mistura seca é realizada por pelo menos quarenta e cinco (45) minutos.

[00115] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece um processo de granulação do ácido bempedoico, em que a mistura seca é realizada por não mais do que vinte e quatro (24) horas de duração.

### **Fabricação**

[00116] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece um processo de fabricação de um comprimido de monocamada que compreende Ezetimibe e ácido bempedoico, o processo compreendendo:

granular uma composição compreendendo Ezetimibe e granular uma composição compreendendo ácido bempedoico, em que cada composição é granulada separadamente; misturar as granulações de Ezetimibe e ácido Bempedoico; comprimir a mistura em uma única camada; e revestir a única camada.

[00117] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece um processo de fabricação de um comprimido de monocamada em que o processo compreende ainda a secagem dos comprimidos.

[00118] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece um processo de fabricação de um comprimido de monocamada em que o revestimento compreende um ou mais dentre: PVA,

monocaprilocaprato de glicerol tipo 1, lauril sulfato de sódio, dióxido de titânio e talco.

[00119] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece um processo de fabricação de um comprimido de monocamada em que o revestimento compreende cada um de: PVA, monocaprilocaprato de glicerol tipo 1, lauril sulfato de sódio, dióxido de titânio e talco.

[00120] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece um processo de fabricação de um comprimido de duas camadas compreendendo Ezetimibe e ácido bempedoico, o processo compreendendo:

granular uma composição compreendendo Ezetimibe e granular uma composição compreendendo Ácido bempedoico, onde cada composição é granulada separadamente; misturar os grânulos de Ezetimibe com um excipiente farmacologicamente aceitável; misturar os grânulos de ácido bempedoico com um excipiente farmacologicamente aceitável; comprimir a mistura de Ezetimibe e ácido bempedoico em uma única composição contendo duas (2) camadas separadas; e revestimento da composição.

[00121] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece um processo de fabricação de um comprimido de duas camadas em que o processo compreende ainda a secagem dos comprimidos.

[00122] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece um processo de fabricação de um comprimido de duas camadas, em que a composição do ácido bempedoico inclui dióxido de silício coloidal, estearil fumarato de sódio ou estearato de magnésio.

[00123] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece um processo de fabricação de um comprimido de duas camadas, em que a composição de Ezetimibe inclui um tensoativo aniônico.

### **Métodos de Uso**

[00124] Em um aspecto, a presente descrição fornece métodos

para o tratamento ou prevenção de uma doença cardiovascular, os referidos métodos compreendendo a administração de uma composição farmacêutica compreendendo: Ezetimibe e ácido bempedoico misturados com um lubrificante selecionado a partir do grupo consistindo em: dióxido de silício coloidal, estearil fumarato de sódio e estearato de magnésio.

[00125] Em um aspecto, a presente descrição fornece métodos para o tratamento ou prevenção de uma doença cardiovascular, os referidos métodos compreendendo a administração de uma composição farmacêutica compreendendo: ácido bempedoico misturado com um lubrificante selecionado a partir do grupo consistindo em: dióxido de silício coloidal, estearil fumarato de sódio e estearato de magnésio; Ezetimibe; e um excipiente farmacêuticamente aceitável a um indivíduo em necessidade do mesmo.

[00126] Em um aspecto, a presente descrição fornece métodos para o tratamento ou prevenção de uma doença cardiovascular, os referidos métodos compreendendo a administração de uma composição farmacêutica compreendendo: uma dose fixa de ácido bempedoico misturado com um lubrificante selecionado a partir do grupo consistindo em: dióxido de silício coloidal, estearil fumarato de sódio e estearato de magnésio; uma dose fixa de Ezetimibe; e um excipiente farmacêuticamente aceitável a um indivíduo em necessidade do mesmo.

[00127] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece métodos para o tratamento ou prevenção de uma doença cardiovascular, os referidos métodos compreendendo a administração de uma dose fixa de uma composição farmacêutica descrita aqui.

[00128] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece métodos para o tratamento ou prevenção de uma dislipidemia, os referidos métodos compreendendo a administração de uma composição

farmacêutica compreendendo: Ezetimibe e ácido bempedoico misturados com um lubrificante selecionado a partir do grupo consistindo em: dióxido de silício coloidal, estearil fumarato de sódio e estearato de magnésio.

[00129] Em alguns aspectos, a presente descrição fornece métodos para o tratamento ou prevenção de uma dislipidemia, os referidos métodos compreendendo a administração de uma composição farmacêutica compreendendo: Ácido bempedoico misturado com um lubrificante selecionado a partir do grupo consistindo em: dióxido de silício coloidal, estearil de sódio fumarato e estearato de magnésio; Ezetimibe; e um excipiente farmacêuticamente aceitável a um indivíduo em necessidade do mesmo.

[00130] Dislipidemias que as composições da presente invenção são úteis para prevenir ou tratar incluem, porém não são limitadas a, hiperlipidemia e baixos níveis sanguíneos de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL). Em certas modalidades, a hiperlipidemia para prevenção ou tratamento pelos compostos da presente invenção é hipercolesterolemia familiar; hiperlipidemia combinada familiar; níveis ou atividade de lipoproteína lipase reduzida ou deficiente, incluindo reduções ou deficiências resultando em mutações na lipoproteína lipase; hipertrigliceridemia; hipercolesterolemia; níveis sanguíneos elevados de corpos de ureia (por exemplo, ácido beta-OH-butírico); níveis sanguíneos elevados de Lp(a) colesterol; níveis sanguíneos elevados de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL); níveis sanguíneos elevados de colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e níveis sanguíneos elevados de ácidos graxos não esterificados.

[00131] A presente descrição fornece métodos para alterar o metabolismo lipídico em um paciente, por exemplo, reduzir LDL no sangue de um paciente, reduzir triglicerídeos livres no sangue de um

paciente, aumentando o nível de lipoproteína de alta densidade (HDL) no sangue de um paciente, reduzindo o nível de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) no sangue de um paciente, reduzindo o número de partículas de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) no sangue de um paciente, reduzindo o tamanho das partículas de VLDL no sangue de um paciente, aumentando o nível de apolipoproteína A-I (ApoA1) no sangue de um paciente, reduzindo a relação de apolipoproteína B (ApoB) para apolipoproteína A-I (ApoA1) no sangue de um paciente, aumentando a relação de HDL para LDL no sangue de um paciente e inibindo a síntese de ácidos graxos saponificados e/ou não saponificados, os referidos métodos compreendendo administrar ao paciente uma administração de uma composição farmacêutica compreendendo: Ácido bempedoico misturado com um lubrificante selecionado a partir do grupo consistindo em: dióxido de silício coloidal, estearil fumarato de sódio e estearato de magnésio; Ezetimibe; e um excipiente farmacêuticamente aceitável numa quantidade eficaz para alterar o metabolismo lipídico.

### **EXEMPLOS**

[00132] O desenvolvimento da formulação foi iniciado com a caracterização de ambas as APIs, juntamente com uma avaliação de produtos de referência individuais. O perfil de dissolução e a compatibilidade fármaco-fármaco e fármaco-excipiente foram caracterizadas. Adicionalmente, as operações do processo foram definidas e uma estratégia de controle do processo foi examinada. Os desenvolvimentos do processo de fabricação identificaram granulação úmida, mistura, compressão e revestimento como as principais opções de processo. O risco foi avaliado ao longo do desenvolvimento para identificar formulações de alto risco e variáveis de processo e determinar um caminho a seguir para desenvolver uma estratégia de controle. As avaliações de risco foram atualizadas após o

desenvolvimento para capturar a redução de risco devido à melhor compreensão do produto e do processo.

[00133] Os parâmetros de dissolução (por exemplo, meio de dissolução, volume, aparelho e velocidade de agitação) foram selecionados com base na monografia USP pendente para Ezetimibe e nos métodos analíticos listados em FD # 106.654 para o ácido bempedoico. O tamanho de partícula da Ezetimibe é crítico para a dissolução; portanto, a forma micronizada de cada API foi usada. Os limites de impurezas únicas conhecidas e não especificadas foram estabelecidos de acordo com ICH Q3B (R2) para controlar a impureza em medicamentos acabados.

[00134] O perfil do produto alvo de qualidade (QTPP) é definido com base nas propriedades da substância do medicamento, na caracterização do produto de referência e em outras informações disponíveis para os dois compostos. Atributos críticos de qualidade (CQAs) foram identificados como atributos de medicamentos que podem impactar o risco para um paciente (segurança e eficácia). A presente descrição se concentra nos CQAs que são impactados para afetar uma mudança realista na formulação ou no processo de fabricação de medicamentos, isto é: ensaio, uniformidade de conteúdo, dissolução e degradação.

[00135] Inicialmente, foi constatado que o ácido bempedoico exibe comportamento pegajoso como material granulado. Esse comportamento leva a desafios extraordinários na criação de comprimidos por compressão. Para enfrentar esse desafio, o processo de granulação foi modificado por tratamento do ativo com uma mistura de silício coloidal e um aglutinante celulósico.

[00136] Granulação de ácido bempedoico é alterado com uma mistura de dióxido de silício coloidal e hidroxipropilcelulose (HPC-L). Esta mistura foi ainda granulada utilizando uma solução de HPC-L. A

solubilidade da Ezetimibe foi melhorada pela homogeneização com lauril sulfato de sódio (SLS) e Povidona. Esta dispersão foi em seguida utilizada para granular a mistura de excipientes usando a fixação por pulverização superior do processador de leito fluido. Opadry AMBII branco 88 Al 80040 foi selecionado como agente de revestimento para evitar a incompatibilidade da Ezetimibe com polietilenoglicol e/ou álcool polivinílico.

[00137] Para os propósitos deste desenvolvimento, produtos de fármaco contendo comprimidos revestidos por película de ácido bempedoico (180 mg) da Esperion Therapeutics, Inc. e Zetia<sup>®</sup> (Ezetimibe, 10 mg) fabricados pela MSD International GmbH (NDA: 21445) foram utilizados como produtos de referência.

[00138] O objetivo foi dividido nas seguintes atividades: Estudar a compatibilidade de ambas as substâncias de fármaco juntamente com excipientes selecionados; Desenvolver um produto com um processo e perfil de estabilidade satisfatórios; Associar o perfil de liberação do produto de FDC ao produto de referência individual no controle de qualidade e no meio de dissolução discriminatório. Estudar as farmacocinéticas do produto de FDC desenvolvido juntamente com o produto de referência (comprimidos co-administrados ETC- 1002 (180 mg) e Zetia (10 mg)).

[00139] Zetia<sup>®</sup> (ezetimibe): Zetia está comercialmente disponível como um comprimido para administração oral contendo 10 mg de Ezetimibe. Foi aprovado nos Estados Unidos em 2002 (NDA: 21445).

[00140] Comprimido de ácido bempedoico (ETC- 1002): O ácido bempedoico (ETC- 1002) é uma molécula pequena inovadora de primeira classe, projetada para reduzir níveis elevados de LDL-C e para evitar efeitos colaterais associados com terapias de redução de LDL-C existentes. É pretendido ser tomado uma vez por dia.

**Exemplo 1****Liberação de Fármaco**

[00141] Tanto o Ezetimibe quanto o ácido bempedoico são compostos de classe II do BCS (pobremente solúveis e altamente permeáveis) e, portanto, a liberação de fármaco é um processo limitante da absorção. Uma avaliação completa do perfil de liberação de fármaco dos produtos de referência foi realizada.

[00142] Dissolução de multimeios de Zetia: A caracterização da dissolução foi realizada de acordo com a monografia pendente da USP (500 mL SLS a 0,45% em tampão de acetato 0,05 M, meio de dissolução pH 4,5, Aparelho II, 50 rpm). A temperatura do meio de dissolução foi mantida a  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  e a concentração do medicamento liberado foi determinada por HPLC. A liberação do fármaco foi da mesma forma estudada em dois meios adicionais em pH alternativo (0,1 N de HCl com SLS a 0,45% p/v e tampão de fosfato pH 6,8 com SLS a 0,45% p/v). Os perfis de dissolução de multimeios são mostrados na Tabela 1 e na Figura 1.

**Tabela 1: Dados de dissolução de multimeios para Zetia**

Produto	Zetia		
Meio	0,45% SLS em 0,1N HCl	0,45% SLS em 0,05M Tampão de acetato pH 4,5	0,45% SLS em 0,05M Na Tampão de fosfato pH 6,8
Tempo (minutos)	% de liberação de fármaco		
10	73,6	88,4	86,5
20	89,5	93,2	99,1
30	91,2	93,7	99,8
40	92,3	93,5	102,7

[00143] Zetia exibiu rápida dissolução com mais de 80% de liberação de fármaco em 15 minutos nos três meios estudados. A

solubilidade aquosa da Ezetimibe é muito baixa; no entanto, o uso de SLS de 0,45% permite a condição de dissipação.

[00144] Dissolução de multimeios de comprimidos de ácido bempedoico. A caracterização da dissolução foi realizada de acordo com o método de dissolução detalhado na IND # 106.654. As condições de dissolução foram 900 mL de tampão de fosfato, pH 6,8, usando o Aparelho II a 50 rpm. Os dados são apresentados na Tabela 2 e na Figura 2.

**Tabela 2: Dados de dissolução de multimeios para comprimidos de ácido bempedoico**

Produto	Comprimidos de ácido Bempedoico		
Meio	0,1N HCl	Tampão de acetato pH 4,5	Tampão de Fosfato pH 6,8
Tempo (minutos)	% de liberação de fármaco		
10	2,9	4,2	90,2
20	4,4	5,4	99,6
30	5,1	5,9	101,6
45	4,4	6,2	101,8

[00145] O ácido bempedoico possui dois grupos funcionais ácidos carboxílicos (-COOH) que tornam a solubilidade dependente do pH, como observado neste estudo de dissolução de multimeios. Valores baixos de dissolução foram observados em 0,1 N de HCl e tampão de acetato, pH 4,5, no entanto, no meio de QC (tampão de fosfato, pH 6,8), mais de 85% do fármaco foi liberado em 20 minutos.

[00146] As caracterizações físico-químicas dos produtos de referência estão resumidas na Tabela 3.

**Tabela 3: Atributos físicos dos produtos de referência**

Parâmetro	Zetia		Comprimidos de ácido Bempedoico
Nome comercial	Zetia®(ezetimibe)		Não aplicável
Nome Genérico	Ezetimibe 10 mg		Ácido bempedoico 180 mg
Fabricante	MSD International GmbH, Inc., a subsidiary of Merck & Co. Inc.		Esperion Therapeutic. Inc.
Forma de dosagem	Comprimido		Comprimido
Declaração do rótulo	Cada comprimido revestido contém 10 mg de ezetimibe		Cada comprimido revestido por película contém 180 mg de ácido bempedoico
Batelada N.º	L015901		N460335
Data de Validade	12-2017		Não disponível
Pacote	HDPE (NDC 66582-414-31) Pacote de 30 comprimidos		Pacote de recipiente de HDPE de 30 comprimidos
Aparência	Comprimido chanfrado alongado branco gravado "414" em um lado e plano no outro lado		Comprimido revestido por película oval, branco e quase branco gravado com "ABC" em uma face e gravado com 000 na face oposta
Revestido/Não revestido	Não revestido		Revestido
Peso médio (mg)	100,2		310,3
Comprimento (mm)	8,24 – 8,26		14,03 – 14,06
Espessura (mm)	4,65 – 4,67		4,62 – 4,63
Dureza (N)	48 - 50		125 - 135
Tempo de Desintegração	3 – 4 m		5 – 6 m
pH (1 comprimido em 100 mL de água purificada)	6,8		6,3
Teor de água bv Karl Fischer (%p/v)	2,46		5,48
Ensaio (%)	100.0		99,8
Substância relacionada	Impureza	%	Nenhuma Impureza não especificada detectada
	Éter cíclico	0,07	
	RRS Isômero	Não detectado	
	EZT <sup>(1)</sup> 21 (impureza ceto)	BLOQ	
	Impurezas não específicas máximas únicas	0,06	
	Impurezas totais	0,13	
Excipientes	Croscarmelose sódica, monoidrato de lactose, estearato de magnésio, celulose microcristalina, povidona e lauril sulfato de sódio		Glicolato de amido de sódio, monoidrato de lactose, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio white-85F18422
<sup>(1)</sup> EZT (ezetimibe)			

[00147] Com base na rotulagem do produto de referência e na literatura relevante, a Tabela 4 lista a composição prevista de Zetia (10 mg). A composição do comprimido de 180 mg de ácido bempedoico, fornecida por Esperion, está detalhada na Tabela 5.

**Tabela 4: Composição prevista de Comprimido de Zetia 10 m**

Sr Nº	Ingredientes	mg/comprimido
01	Ezetimibe	10
02	Monidrato de lactose	50-60
03	Celulose microcristalina	10-30
04	Povidona	3-5
05	Croscarmelose sódica	6-10
06	Lauril sulfato de sódio	1-3
07	Estearato de magnésio	1
Peso total de Zetia		<b>100</b>

**Tabela 5: Composição de comprimido de ácido bempedoico 180 m**

Sr N <sup>o</sup>	Ingredientes	mg/comprimido
01	Ácido bempedoico	180
02	Celulose microcristalina	51
03	Lactose	30
04	Glicolato de amido de sódio	21
05	Hidroxipropil celulose	12
06	Dióxido de silício coloidal	1,5
07	Estearato de magnésio	4,5
08	Opadry branco (85F18422)	
Peso total de comprimido de ácido bempedoico revestido por película		<b>309</b>

**Produto de combinação de dose fixa (FDC)**

[00148] O perfil do produto alvo de qualidade (QTPP) é um resumo prospectivo das características de um produto de fármaco que, idealmente, será obtido para garantir a qualidade desejada, levando em consideração a segurança e a eficácia do medicamento. O QTPP é um elemento essencial da abordagem Quality by Design (QbD) e forma a base de design do produto de fármaco. O QTPP definido para o produto de FDC é como listado na Tabela 6.

**Tabela 6: Perfil do produto alvo de qualidade para FDC**

Elemento de QTPP	Alvo	Justificação
Forma de dosagem	Comprimido	Comprimido é o mais preferido e forma de dosagem conveniente para administração ao paciente
Rotina de administração	Oral	É a rotina mais preferida de administração para obter eficácia desejada e alvos seguros
Resistência de dosagem	10 mg de ezetimibe + 180 mg de ácido bempedoico	Combinação de dose fixa para redução eficaz de níveis de lipídeo
Farmacocinéticos	Bioequivalente a produto de fármaco de referência individual RLD	Requerimento de bioequivalência para ambos os produtos de referência individuais. Necessário para garantir início rápido de ação e eficiência
Estabilidade	Pelo menos 24 meses de vida de prateleira em temperatura ambiente	Necessário para comercialização. Equivalente a ou melhor do que o produto de referência
Atributos de qualidade de produto de fármaco	Atributos físicos	Requerimento de equivalência farmacêutica. Encontrando os mesmos compêndios ou outros padrões aplicáveis (qualidade) (isto é, ensaio de identidade, pureza e qualidade)
	Identificação	
	Ensaio	
	Uniformidade de conteúdo	
	Dissolução	
	Produtos de degradação	
	Solventes residuais	
	Teor de água	
	Limites microbianos	
Sistema de fechamento de recipiente	Garrafas de HDPE com tampa resistente à criança (CR) com dessecante	Necessário obter a vida de prateleira alvo e garantir integridade durante expedição para requerimentos de segurança e comerciais
Administração/concorrência com rotulagem	Para ser determinado com base em resultado dos estudos de PK	Para eficácia da forma de dosagem proposta

[00149] A Tabela 7 resume os atributos de qualidade da FDC de Ezetimibe (10 mg) e ácido bempedoico (180 mg) e indica quais atributos foram classificados como atributos críticos de qualidade (CQAs). Os CQAs com potencial de serem impactados pelas variáveis de formulação e/ou processo foram investigados durante os estudos de desenvolvimento. CQAs que dificilmente serão impactados por variáveis de formulação e/ou processo não foram estudados. No entanto, esses CQAs são ainda elementos alvo do QTPP e são garantidos por meio de um bom sistema de qualidade farmacêutica e da estratégia de controle.

Tabela 7: CQAs do produto FDC

Quality Attributes of the Drug Product		Target	Is this a CQA?	Justification
Physical Attributes	Appearance	Color and shape acceptable to the patient. No visual tablet defects observed	No	Color, shape and appearance are not directly linked to safety and efficacy. Therefore, they are not critical. The target is set to ensure patient acceptability.
	Odor	No unpleasant odor	No	In general, a noticeable odor is not directly linked to safety and efficacy, but odor can affect patient acceptability. For this product, neither the drug substance nor the excipients have an unpleasant odor.
	Size	Similar or acceptably greater than current product	No	For ease of swallowing and patient acceptance.
	Friability	NMT 1.0% w/w	No	Friability is a routine test per compendia requirements for tablets. A target of NMT 1.0% w/w of mean weight loss assures a low impact on patient safety and efficacy and minimizes customer complaints.
Identification		Positive for ezetimibe and bempedoic acid	Yes	Identification is critical to safety and efficacy. This CQA can be effectively controlled by the quality management system and will be monitored at drug product release. This CQA will not be studied.
Assay		100% w/w of label claim of both actives	Yes	Assay variability can affect safety and efficacy. Process variables may affect the assay of the drug product. Hence, assay will be evaluated throughout the development.
Content Uniformity (CU)		Conforms to USP <905> Uniformity of Dosage Units	Yes	Variability in content uniformity will affect safety and efficacy. Both formulation and process variables may impact content uniformity. Hence, this CQA will be evaluated.
Dissolution		NLT 80% (Q) at 30 minutes for both ezetimibe and bempedoic acid	Yes	Failure to meet the dissolution specification can impact bioavailability. Formulation and process variables both affect the dissolution profile. This CQA will be investigated throughout development.

Degradation Products	Specified impurities : NMT 0.2% Any unidentified impurity: NMT 0.2% Total impurities: NMT 1.0%	Yes	Impurities will be monitored based on ICH identification and qualification threshold. This CQA will be investigated throughout formulation development and stability evaluation.
Residual Solvents	USP <467> option 1	Yes	Residual solvents can impact safety. However, no solvent is used in the drug product manufacturing process and the drug product complies with USP <467>option 1. Therefore, formulation and process variables are unlikely to impact this CQA.
Microbial enumeration test	Complies with USP <61> and USP <62>	Yes	Non-compliance with microbial limits will impact patient safety. It will be controlled during the manufacturing process. Therefore, this CQA will not be discussed in detail.

- Atributos de qualidade do produto de fármaco
- Uniformidade do conteúdo
- Teste de enumeração microbiano
- Cor e forma aceitável ao paciente. Nenhum defeito de comprimido visual observado
- Nenhum odor desagradável
- Similar ou aceitavelmente maior do que o produto atual
- Positivo para ezetimibe e ácido bempedoico
- 100% em p/p de declaração do rótulo de ambos os ativos
- Conforme a USP <905> Uniformidade de Unidades de Dosagem
- NLT 80% (Q) em 30 minutos para ambos ezetimibe e ácido bempedoico
- Não - Sim - Não
- Cor, forma e aparência não estão diretamente ligados a segurança e eficácia. Portanto, eles não são críticos. O alvo é fixo para garantir acessibilidade do paciente
- Em geral, um odor perceptível não está diretamente ligado a segurança e eficácia, porém odor pode afetar acessibilidade do paciente. Para este propósito, nem a substância de fármaco nem os excipientes tem um odor desagradável
- Fara facilidade de deglutição e aceitação do paciente
- Friabilidade é um teste rotineiro por requerimentos de compêndios para comprimidos. Um alvo de NMT 1,0% em p/p de perda de peso médio garante um impacto baixo em segurança e eficácia do paciente e minimiza reclamações do cliente
- Identificação é crítica para segurança e eficácia. Este CQA pode eficazmente ser controlado pelo sistema de gestão e será monitorado em liberação de produto de fármaco. Este CQA não será estutado
- Variabilidade do ensaio pode afetar segurança e eficácia. Variáveis do processo podem afetar o ensaio do produto de fármaco. Consequentemente, ensaio será avaliado através do desenvolvimento.
- Variabilidade em uniformidade do conteúdo afetará segurança e eficácia. Ambas formulações e variáveis de processo podem impactar uniformidade do conteúdo. Consequentemente, este CQA será avaliado.
- Falha em atender à especificação de dissolução pode impactar biodisponibilidade. Formulação e variáveis do processo igualmente afetam o perfil de dissolução. Este CQA será investigado através do desenvolvimento
- Justificativa
- Impurezas serão monitoradas com base na identificação de ICH e qualificação de limite. Este CQA será investigado através do desenvolvimento da formulação e avaliação de estabilidade
- Solventes residuais podem impactar na segurança. Entretanto, nenhum solvente é usado no processo de fabricação de produto de fármaco e o produto de fármaco cumpre com USP <467> opção 1. Portanto, formulação e variáveis de processo são diferentes para impactar este CQA.
- Nenhuma conformidade com limites microbianos impactarão na segurança do paciente. Será controlado durante o processo de fabricação. Portanto, este CQA não será discutido em detalhes

### **Método de Dissolução**

[00150] Desenvolvimento do método de dissolução para o ácido bempedoico e o produto FDC de Ezetimibe. A Tabela 8 mostra o método de dissolução usado para medir a liberação de fármaco a partir do produto FDC. Os perfis de liberação de fármaco para ambos os ativos foram estimados usando condições cromatográficas comuns com diferentes volumes de injeção.

**Tabela 8: Método de Dissolução para Teste de QC de Produtos de Referência Individuais**

Condições de dissolução	Comprimidos de ezetimibe (por banco de dados de USFDA)	Comprimidos de ácido bempedoico Informação
Aparelho	USP Aparelho-II	USP Aparelho-II
Velocidade de rotação (rpm)	50	50
Volume (mL)	500	900
Tempo de dissolução	10, 20, 30 e 45 minutos	10, 20, 30 e 45 minutos e ponto de tempo infinito (adicional de 15 minutos em 250 RPM)
Meios de dissolução	em 0,05M de tampão de acetato, pH 4,5	50 mM de tampão de fosfato, pH 6,8

### **Método de Desenvolvimento do Método de Dissolução Discriminatória de Ezetimibe**

[00151] Ezetimibe exibe baixa solubilidade aquosa (insolúvel em meio aquoso em todo pH); portanto, é necessária a incorporação de SLS no meio de dissolução.

[00152] Meio de dissolução QC, SLS a 0,45% em tampão de acetato 0,05 M, pH 4,5 produz mais de 85%) da liberação do fármaco em 15 minutos. Concentrações reduzidas de SLS e volumes variáveis de meio de dissolução foram avaliados para identificar discriminação adequada para dissolução do produto de referência.

[00153] A Tabela 9 e a Figura 3 mostram os dados de dissolução

para combinações de produtos de referência em várias condições de dissolução.

**Tabela 9: Perfil de dissolução dos produtos de referência combinados com meios de dissolução diferentes**

Produto		Ácido Bempedoico + Produto de Referência de Zetia	
Meios	Meio 1: 500 mL; 0,1% SLS em tampão de acetato, pH 4,5	Meio 2: 900 mL; 0,1% SLS em tampão de acetato, pH 4,5	Meio 3: 900 mL; 0,2% SLS em tampão de acetato, pH 4,5
Tempo (minutos)	% de liberação de fármaco (ezetimibe)		
15	44,0	74,7	87,8
30	41,5	75,6	99,3
45	4,20	74,6	102,9

[00154] Com base nos perfis de dissolução obtidos, Meio 2 (900 mL de tampão de acetato, pH 4,5 com SLS a 0,1%) foi proposto ser meio discriminatório. Meios 1 e 3 não foram selecionados porque o meio 3 (SLS a 0,2%) mostra despejo da dose (como foi da mesma forma observado no meio de liberação do QC) e meio 1 (volume reduzido de meios) mostrou condições inadequadas de drenagem para liberar o medicamento completo.

[00155] A formulação do protótipo FDC (lote Nº: 4759-S1-096) mostra liberação comparável ao produto de referência combinado (Zetia (10 mg) + comprimido de ácido bempedoico (180 mg)) em meios de dissolução discriminatórios e o poder discriminatório do método é demonstrado no exemplo mostrado na Tabela 10 e na Figura 4.

[00156] Para entender o poder discriminatório dos meios de dissolução, os perfis de dissolução das duas bateladas a seguir foram monitorados:

Batelada N<sup>o</sup>: 4759-S 1-096 - Ezetimibe homogeneizado com granulação por pulverização superior

Batelada N<sup>o</sup>: 4490-S 1-047 - Ezetimibe misturada com excipientes (diluentes e super-desintegrante), seguido por granulação úmida.

[00157] A batelada com API homogeneizada, batelada n<sup>o</sup>: 4759-SI-096, foi esperada ter um perfil de liberação mais rápido em comparação com a outra batelada em que o Ezetimibe não foi homogeneizado. Tabela 10 mostra os resultados de uma comparação de dissolução com o comprimido de Ezetimibe (10 mg). A condição de dissolução foi a seguinte: SLS a 0,1% em tampão de acetato 0,05 M, pH 4,5. Aparelho II da USP, 50 rpm, 900 mL.

**Tabela 10: Avaliação do poder discriminatório do meio de dissolução selecionado**

Produto	Comprimido de Zetia (10 mg) + ácido bempedoico (180 mg) (Produto de Referência)	Produto de FDC	Produto de FDC
Batelada/N <sup>o</sup> do lote	L015901+N460335	4759-S1-096	4490-S1-047
Tempo (minutos)	% de liberação de Fármaco (ezetimibe)		
15	74,7	67,7	45,5
30	75,6	70,7	49,2
45	74,6	71,9	51,5
60	74,3	73,3	54,0

[00158] O meio de dissolução discriminatório refletiu a diferença no processamento para granulação de Ezetimibe e correlacionou-se com o comportamento esperado de dissolução. O poder discriminatório do meio selecionado foi confirmado. O perfil de dissolução de Zetia (10 mg) + ácido bempedoico (180 mg) (produto de referência) foi constatado ser comparável ao produto de teste FDC (batelada N<sup>o</sup>: 4759-S1-096).

### Método de Desenvolvimento do Método de Dissolução Discriminatória para Ácido Bempedoico

[00159] O meio de liberação de QC (tampão de fosfato, pH 6,8) mostrou despejo de dose (~ 90% em 15 minutos). A otimização da concentração de tensoativo (0,1% a 0,45%) foi realizada com 1000 mL de diferentes meios de dissolução usando o Aparelho USP II a 50 rpm.

[00160] A dissolução foi realizada no produto de referência Zetia (10 mg) + ácido bempedoico (180 mg) e os dados de dissolução são mostrados na Tabela 11 e na Figura 5.

**Tabela 11: Dados de desenvolvimento de métodos para o desenvolvimento de método de dissolução discriminatório do ácido bempedoico**

Time Points (minutos)	Medium 1: 0.1% SLS in acetate buffer, pH 4.5,	Medium 2: 0.45% SLS in acetate buffer, pH 4.5	Medium 3: 0.2M phosphate buffer, pH 6.8
	% Drug Release (Bempedoic acid)		
15	27.6	58.8	70.4
30	41.6	73.9	90.2
45	47.4	82.2	97.8
60	51.4	87.5	101.3
90	58.3	93.1	104.2
120	60.1	94.7	105.3

Pontos de tempo (minutos)

Meio

em tampão de acetato

tampão de fosfato

% de liberação de fármaco (ácido bempedoico)

[00161] Meios médios 1 (SLS a 0,1% em tampão de acetato, pH 4,5) mostrou um perfil de liberação mais lento e a recuperação completa não foi observada dentro de duas horas. O meio 3 (0,2 M de tampão de fosfato, pH 6,8) apresentou comportamento de despejo. O meio 2 (SLS a 0,45% em tampão de acetato, pH 4,5) mostrou um perfil de dissolução gradual perceptível para o ácido bempedoico. Portanto, SLS a 0,45% em tampão de acetato, pH 4,5, 1000 mL, 50 rpm, USP

App-II foi finalizado como a condição de dissolução discriminatória.

[00162] O poder discriminatório do método foi demonstrado com ligeira mudança no tamanho das partículas do ácido bempedoico na formulação e é mostrado na Tabela 12 e na Figura 6.

**Tabela 12: Perfil de dissolução comparativo do comprimido de ácido bempedoico (produto de referência) vs. comprimido de monocamada FDC com ácido bempedoico mais grosso e fino**

<b>Dissolution comparison for ETC- 1002</b>			
<b>Dissolution condition: 0.45% SLS in acetate buffer, pH 4.5, 1000 mL, 50 rpm, USP</b>			
<b>Product</b>	<b>Bempedoic Acid Tablet (Reference Product)</b>	<b>Trial with Coarser Grade Bempedoic Acid</b>	<b>Trial with Finer Grade Bempedoic Acid</b>
<b>PSD of API</b>	<b>% Retained / % passed</b>		
# 60 retained/ passed		32.0/68.0	11.5/88.5
<b>Batch /Lot No.</b>	<b>N460335</b>	<b>4759-S1-098A</b>	<b>4759-S1-110</b>
<b>Time (min.)</b>	<b>% Drug Release (bempedoic acid)</b>		
15	58.9	43.8	54.3
30	75.4	61.5	71.7
45	85.1	70.6	81.3
60	88.5	76.8	87.6
90	93.3	86.6	95.1
120	95.8	91.7	99.4
R	96.5	94.9	101.8
<b>F2 Value</b>		<b>46.0</b>	<b>73.0</b>

- Comparação de dissolução para ETC - 1002
- Condição de dissolução
- em tampão de acetato
- Produto
- Retido/passou
- Batelada/Nº do lote
- Tempo (minutos)
- valor de F2
- Comprimido de ácido bempedoico (Produto de Referência)
- % de liberação de fármaco (ácido bempedoico)
- Tentativa com ácido bempedoico de grau mais grosso
- % retido/% que passou
- Tentativa com ácido bempedoico de grau mais fino

[00163] Como esperado, a batelada com ácido bempedoico de grau mais grosso (Nº 60 retido/passou = 32/68) apresentou liberação mais baixa em comparação com a batelada com ácido bempedoico de grau mais fino (Nº 60 retido/passou = 11,5/88,5). A diferença no perfil de dissolução (devido à mudança na partícula do ativo) reflete o poder discriminatório da condição de dissolução selecionada.

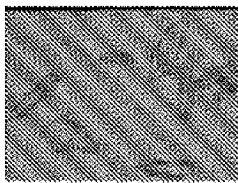
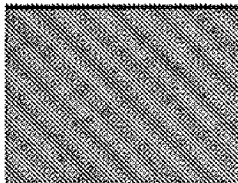
## **5 Substância de Fármaco**

[00164] O ácido bempedoico foi obtido a partir da Esperion Therapeutics, Inc. e o Ezetimibe foi adquirido a partir de Teva API India Ltd.

### **5.1 Propriedades físicas**

[00165] A Tabela 13 produz as propriedades físicas para ambas APIs.

**Tabela 13: Propriedades físicas de Ezetimibe e do ácido bempedoico**

Properties	Description	
	Bempedoic Acid	Ezetimibe
Appearance	White to off white crystalline powder.	White, crystalline powder.
Crystal habit	Hexagonal/Blades	Agglomerated
Hygroscopicity	The absorption/desorption isotherm is consistent with bempedoic acid being non-hygroscopic	Hygroscopic
Bulk density (gm/mL)	0.310	0.19
Tap density (gm/mL)	0.460	0.27
Compressibility Index (CI)	32.6 (Very poor)	29.6 (Poor)
Hausner ration (HR)	1.48 (Very poor)	1.42 (Poor)
Flowdex	18mm bore (55.55)	20 mm bore (50)
Solubility in Water	Practically insoluble in water.	Practically insoluble in water.
Particle size distribution	PSD data:	
	Sieve No	% Retained
	#60	32.0
	#80	13.8
	#120	10.4
	#120 passed	43.8
	<b>By Malvern</b>	
Microscopic photograph (40x)		

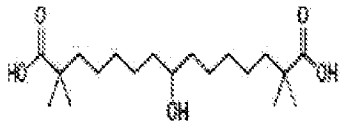

- Propriedade - Aparência - hábito de cristal - higroscopicidade
- densidade de volume - densidade empacotada - Índice de compressibilidade
- Relação de Hausner - Solubilidade em água - distribuição de tamanho de partícula
- microscópio fotográfico - ácido bempedoico - pó cristalino branco a quase branco
- hexagonal/lâminas
- O isoterma absorção/dessorção é consistente com ácido bempedoico sendo não higroscópico
- (muito pobre) - calibre - Praticamente insolúvel em água
- Dados de PSD - Peneira N° - % retido
- ezetimibe - pó cristalino branco - aglomerado- higroscópico
- (pobre) - calibre
- Praticamente insolúvel em água

[00166] Os índices de compressibilidade de 32,6% e 29,60% e as relações de Hausner de 1,48 e 1,42 para ácido bempedoico e Ezetimibe, respectivamente, sugerem uma fluidez pobre das APIs.

## 5.2 Propriedades químicas:

[00167] As propriedades químicas são detalhadas na Tabela 14.

**Tabela 14: Propriedades químicas de Ezetimibe e ácido bempedoico**

Properties	Description	
	Bempedoic Acid	Ezetimibe
Structural Formula		
Chemical Name	8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid	(3R,4S)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphenyl)azetidin-2-one.
Molecular Formula	C <sub>19</sub> H <sub>36</sub> O <sub>5</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
Molecular Weight	344.49 g/mol	409.4 g/mol
Melting Point	88° C - 91° C	164° C - 166° C
pKa	4.88, 5.60 (determined by potentiometric titration)	9.75 (determined by potentiometric titration)

- Propriedades
- Fórmula estrutural
- Nome químico
- Fórmula molecular
- peso molecular
- Ponto de fusão
- Descrição
- ácido bempedoico
- ácido 8-hidróxi-2,2,14,14-tetrametilpentadecanodioico
- (determinado por titulação potenciométrica)
- ezetimibe
- (3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4-(4-hidroxiifenil)azetidina-2-ona
- (determinado por titulação potenciométrica)

### **5.2.1 Polimorfismo**

[00168] A substância de fármaco de Ezetimibe possui diferentes formas polimórficas/hidratadas.

[00169] Anidrosa (designado como Forma A)

[00170] Forma hidratada (designada como Forma B)

[00171] Ambas as formas polimórficas exibem as mesmas propriedades físico-químicas. Para o desenvolvimento farmacêutico de FDC, a forma anidrosa de Ezetimibe (Forma A) foi utilizada.

[00172] O ácido bempedoico é um pó cristalino sem evidência de formação polimórfica.

### **5.2.2 Estabilidade Química**

[00173] A degradação forçada do ácido bempedoico foi realizada para estudar o perfil de impurezas, trilha de degradação e para facilitar o desenvolvimento de um método de indicação de estabilidade. Além disso, o conhecimento obtido nos estudos de degradação forçada foi utilizado durante a formulação e o design do processo e desenvolvimento para impedir a geração de impurezas. As condições de tensão especificadas foram pretendidas obter 5 - 20% de degradação. As amostras tensionadas foram comparadas com a amostra não tensionada (controle).

[00174] As condições de degradação forçada e os resultados do ácido bempedoico são listados na Tabela 15.

**Tabela 15: Sumário dos dados de degradação forçados para ácido bempedoico**

Exposed to (1)	Assay %	% Degradation								
		RRT 0.94	RRT 0.97	RRT 1.03	RRT 1.04	RRT 1.25	RRT 1.28	RRT 1.95	RRT 2.29	Total impurities
Non stressed bempedoic acid	99.0	--	--	--	--	--	--	--	--	--
HCl	98.7	--	--	0.06	--	--	1.03	--	--	1.09
NaOH	117.3(2)	--	--	--	0.22	--	--	--	0.85	1.07
H2O2	100.4	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Thermal, solution 105°C	97.7	0.07	--	--	--	--	--	2.09	0.56	2.72
Thermal, solid state 105° C	95.8	--	0.08	--	0.20	0.06	--	2.06	--	2.40
Photo, solid state	99.2	--	--	--	--	--	--	--	--	--

(1) Amostras de controle apropriadas foram preparadas para cada estressor, porém não são mostradas na tabela acima. (2) p/p% de ácido bempedoico em resultado de NaOH difere do valor esperado de aproximadamente 100% devido à neutralização não quantitativa antes da injeção- Exposto a (1)

- ácido bempedoico não tensionado
- Solução térmica
- estado térmico, sólido
- estado foto, sólido
- Ensaio
- Degradação
- Impurezas totais

[00175] Nenhuma mudança significativa foi observada no perfil de pureza de ácido bempedoico durante o estudo de teste de tensão. Isso

indica que a API é estável em todas as condições estudadas.

[00176] O resumo dos dados de degradação forçada de Ezetimibe é apresentado na Tabela 16.

**Tabela 16: Resumo dos dados de radiação forçada de Ezetimibe**

Exposed to	Assay (%)	% Degradation			
		EZT-Amide	EZT Cyclic ether	EZT-Keto	Total (unspecified and specified)
Non stressed ezetimibe	100.0	ND	0.07	ND	0.12
5.0 mL stock solution + 1mL 1N HCl at RT for 24 hrs	97.9	ND	0.09	ND	0.83
5.0 mL stock solution + 0.1 mL 1N NaOH at RT for 30 min	83.1	1.06	9.23	ND	14.66
5.0 mL stock solution + 1mL H2O2 30% at RT for 24 hrs	97.0	ND	0.75	ND	0.91
5.0 mL stock solution in Sun cabinet 765W/m2 at 35°C for 15 hrs	95.0	ND	0.40	0.05	1.57
5.0 mL stock solution + Heating at 80°C for 30 min	93.1	ND	4.81	ND	5.67
21.41 mg of solid + Heating at 80°C for 24 hrs	96.3	ND	0.09	ND	0.14
18.48 mg of solid in Sun cabinet 765 W/m2 at 35°C for 24 hrs	98.0	ND	0.06	ND	0.22

- Exposto a      - Ensaio   - Degradação   - Amida   - Éter cíclico
- Ceto      - Total (não especificado e especificado)   - ezetimibe não tensionado
- 5,0 mL de solução de matéria-prima + 1 mL de 1N HCL em temperatura ambiente por 24 horas
- 5,0 mL de solução de matéria-prima + 0,1 mL de NaOH em temperatura ambiente por 30 minutos
- 5,0 mL de solução de matéria-prima + 1 mL de H2O2 30% em temperatura ambiente por 24 horas
- 5,0 mL de solução de matéria-prima em armário de sol 765W/m2 a 35° por 15 horas
- 5,0 mL de solução de matéria-prima + aquecimento a 80° por 30 minutos
- 21,41 mg de sólido + aquecimento a 80° durante 24 horas
- 18,48 mg de sólido em armário de sol 765 W/m2 a 35° por 24 horas

[00177] Foi observado que Ezetimibe é relativamente instável, particularmente após a exposição a álcalis (NaOH) e peróxido (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). O principal produto de degradação identificado é éter cíclico EZT. Na forma sólida, porém, é estável ao calor e à fotoirradiação.

[00178] Portanto, Ezetimibe é classificado como sensível a álcalis e peróxido.

### 5.3 Propriedades Biológicas

[00179] As propriedades biológicas são determinadas na Tabela 17.

**Tabela 17: Propriedades biológicas do ácido bempedoico e de Ezetimibe**

Properties	Description	
	Bempedoic Acid	Ezetimibe
Category	Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) lowering agent	Cholesterol absorption inhibitors
Maximum recommended dose	180 mg, once a day	10 mg, once a day with or without food.
BCS class	BCS class II	BCS class II
Log partition coefficient (log p)	Octanol / water : 4.328 Octanol / pH 3.5 buffer : 4.382	n-octanol : 0.1N HCl 4.52 n-octanol : pH 7 : 4.51

- Propriedades
- Categoria
- Dose máxima recomendada
- Classe BCS
- Coeficiente de partição de Log
- Descrição
- ácido bempedoico
- agente de redução de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C)
- 180 mg, uma vez por dia
- BCS classe II
- Octanol/água
- Tampão
- Inibidores de absorção de colesterol
- 10 mg, uma vez por dia com ou sem alimentação
- n-octanol

#### 5.4 Avaliação de risco de atributos de substâncias de fármaco

[00180] Uma avaliação de risco dos atributos de substância de fármaco foi realizada para avaliar o impacto de cada atributo nos CQAs de produto de fármaco. O sistema de classificação de risco relativo usado ao longo do desenvolvimento farmacêutico é resumido na Tabela 18. O resultado da avaliação e as justificativas anexas são fornecidas na Tabela 19, Tabela 20, Tabela 21 e Tabela 22. O risco relativo de que cada atributo de fármaco foi classificado como alto, médio ou baixo. Esses atributos que poderiam ter um alto impacto nos CQAs de produto de fármaco justificaram uma investigação mais aprofundada, enquanto os atributos que tiveram um baixo impacto nos CQAs de produto de fármaco não exigiram mais investigações.

**Tabela 18: Visão geral de sistema de classificação de risco relativo**

<u>Baixo</u>	Risco amplamente aceitável. Nenhuma outra investigação é necessária
<u>Médio</u>	Risco é aceitável. Outra investigação pode ser necessária para reduzir o risco
<u>Alto</u>	Risco é inaceitável. Outra investigação é necessária para reduzir o risco

**Tabela 19: Avaliação de risco para ácido bempedoico**

Drug product CQA	Drug Substance Attributes								
	Solid state form	Particle size distribution	Solubility	Moisture content	Chemical stability	Flow properties	Hygrosopicity	Total impurity	Residual solvent
Assay	Low	Low	Low	Low	Low	Medium	Low	Low	Low
Content uniformity	Low	Low	Low	Low	Low	Medium	Low	Low	Low
Dissolution	Low	Medium	Medium	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Degradation product	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Medium	Low

- Produto de fármaco
- Ensaio
- Uniformidade do conteúdo
- Dissolução
- Produto de degradação
- Atributos de Substância de Fármaco
- Forma de estado sólido
- Distribuição de tamanho de partícula
- Solubilidade
- Teor de umidade
- Estabilidade química
- Propriedades de fluxo
- Higroscopicidade
- Impureza total
- Solvente residual
- Baixo
- Médio

**Tabela 20: Justificativa da avaliação de risco para o impacto de atributos da substância de fármaco de ácido bempedoico em produtos de fármaco CQA**

Drug Substance Attributes	Drug product CQA	Justification
Solid state form	Assay	Drug substance solid state form does not affect tablet assay and CU. The risk is low.
	Content uniformity	
	Dissolution	Bempedoic acid does not have any polymorphic forms. The solid state of bempedoic acid has no impact on dissolution. The risk is low.
PSD	Degradation product	The solid form of BEMPEDOIC ACID used in the development is stable, it will not contribute to degradation product. The risk is low.
	Assay	Bempedoic acid quantity in the formulation is more than 40%. The risk is low.
	Content uniformity	
Dissolution	Bempedoic acid has low solubility. PSD may affect solubility and thus dissolution. The risk is medium.	
Solubility	Degradation product	Particle size does not impact the degradation products. The risk is low.
	Assay	Solubility does not have an impact on assay & content uniformity. The risk is low.
	Content uniformity	
Dissolution	Bempedoic acid has low solubility which may impact dissolution. The risk is medium.	
Moisture content	Degradation product	Solubility does not affect tablet degradation products. The risk is low.
	Assay	Bempedoic acid is non-hygroscopic. Moisture content of the drug substances does not impact assay, CU, dissolution, and degradation products. The risk is low.
	Content uniformity	
Dissolution		
Chemical stability	Degradation product	Bempedoic acid is chemically stable. The impact to chemical stability of drug substance on assay, CU, dissolution and degradation product is minimal. The risk is low.
	Assay	
	Content uniformity	

Drug Substance Attributes	Drug product CQA	Justification
Flow Properties	Degradation product	Bempedoic acid has poor flow properties which can have impact on assay and CU. The risk is medium.
	Assay	
	Content uniformity	
	Dissolution	
Hygroscopicity	Degradation product	The flowability of the drug substance is unlikely to affect its degradation pathway or solubility. The risk is low.
	Assay	Bempedoic acid is non hygroscopic hence it is unlikely to impact Assay, Content uniformity, Dissolution, and Degradation product of drug product. The risk is low.
	Content uniformity	
Dissolution		
Total impurities	Degradation product	Total impurities are controlled in the drug substance specification (%MT 2.0%). Impurity limits comply with ICH Q3A recommendations. Within this range, process impurities are unlikely to impact assay, CU, and dissolution. The risk is low.
	Assay	
	Content uniformity	
Residual solvents	Degradation product	Process impurities that are potential degradants may increase over time. The risk is medium.
	Assay	
	Content uniformity	
Residual solvents	Dissolution	Residual solvents are controlled in the drug substance specification and comply with USP <467>. At controlled levels, residual solvents are unlikely to impact assay, CU, dissolution & degradation. The risk is low.
	Assay	
	Degradation product	

- Atributos de substância de fármaco      - forma de estado sólido      - Solubilidade      -
- Teor de umidade      - Solubilidade química      - Propriedades de fluxo      -
- Higroscopicidade      - Impurezas totais      - Solventes residuais      - Ensaio
- Uniformidade do conteúdo      - Dissolução      - Produto de degradação      - Justificativa
- Forma de estado sólido de substância de fármaco não afeta ensaio de comprimido e CU
- ácido bempedoico não tem quaisquer formas polimórficas. O estado sólido de ácido

bempedoico não impacta em dissolução. O risco é baixo

- A forma sólida de ácido bempedoico usada no desenvolvimento é estável, não contribuirá a degradação do produto. O risco é baixo
- Quantidade de ácido bempedoico na formulação é mais do que 40%. O risco é baixo
- ácido bempedoico tem baixa solubilidade. PSD pode afetar a solubilidade e desse modo dissolução. O risco é médio
- Tamanho de partícula não impacta os produtos de degradação. O risco é baixo
- Solubilidade não tem um impacto em uniformidade de ensaio & teor. O risco é baixo
- ácido bempedoico tem baixa solubilidade que pode impactar dissolução. O risco é baixo
- Solubilidade não afeta produtos de degradação de comprimido. O risco é baixo
- ácido bempedoico é não higroscópico. Teor de umidade das substâncias de fármaco não impactam no ensaio, CU, dissolução e produtos de degradação. O risco é baixo
- ácido bempedoico é quimicamente estável. O impacto para estabilidade química de substância de fármaco em ensaio, CU, dissolução e produtos de degradação. O risco é baixo.
- ácido bempedoico é quimicamente estável. O impacto para estabilidade química de substância de fármaco em ensaio, CU, dissolução e produtos de degradação é mínimo. O risco é baixo.
- ácido bempedoico tem propriedades de fluxo pobres que pode ter impacto em ensaio e CU. O risco é médio
- A fluidez da substância de fármaco é diferente para afetar sua trilha de degradação ou solubilidade. O risco é baixo
- ácido bempedoico é não higroscópico, conseqüentemente é diferente para impactar o ensaio, uniformidade do conteúdo, dissolução e produto de degradação de produto de fármaco. O risco é baixo.
- Impurezas totais são controladas na especificação de substância de fármaco (NMT 2,0%). Limites de impureza cumpre com as recomendações de de ICH Q3A. Dentro desta faixa, impurezas do processo são diferentes para impactar o ensaio. CU e dissolução. O risco é baixo
- Impurezas do processo que são degradantes potenciais pode aumentar com o passar do tempo. O risco é médio
- Solventes residuais são controlados na especificação de substância de fármaco e cumpre com USP <467>. Em níveis controlados, solventes residuais são diferentes para impactar o ensaio, CU, dissolução & degradação. O risco é baixo.

**Tabela 21: Avaliação de Risco para Ezetimibe**

Produto de fármaco CQA	Atributos de substância de fármaco para ezetimibe								
	Forma de estado sólido	PSD	Solubilidade	Teor de umidade	Estabilidade química	Propriedades de fluxo	Higroscopicidade	Impureza de processo	Solvente residual
Ensaio	Baixo	Médio	Baixo	Baixo	Baixo	Médio	Baixo	Baixo	Baixo
Uniformidade do conteúdo	Baixo	Médio	Baixo	Baixo	Baixo	Médio	Baixo	Baixo	Baixo
Dissolução	Baixo	Alto	Médio	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Produto de degradação	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Médio	Baixo	Baixo	Médio	Baixo

**Tabela 22: Justificativa da avaliação de risco para o impacto dos atributos de substâncias de fármaco no produto de fármaco CQAs**

Drug Substance Attributes	Drug Product CQA	Justification
Solid state form	Assay	The anhydrous form of ezetimibe was used for the development. Both anhydrous and hydrate forms show similar physical and chemical properties which will not affect Assay, Content uniformity, Dissolution, Degradation product. The risk is low.
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
PSD	Assay	A small particle size and a wide PSD may adversely impact blend flowability. In extreme cases, poor flowability may impact assay. The risk is medium.
	Content uniformity	Particle size distribution has a direct impact on drug substance flowability and ultimately on CU. Improper mixing with excipients may lead to problems in assay and content uniformity. The risk is medium.
	Dissolution	Drug substance has low solubility. PSD may affect solubility and hence the dissolution. The risk is high.
	Degradation product	Particle size is unlikely to impact the degradation products. The risk is low.
Solubility	Assay	Solubility is unlikely to have an impact on assay & content uniformity. The risk is low. Ezetimibe exhibited low solubility across physiological pH range. Drug substance solubility does impact dissolution. The risk is medium. Solubility is unlikely to affect tablet degradation products. Thus, the risk is low.
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Moisture content	Assay	Moisture is controlled in the drug substance specification (NMT 1.5%). Thus, it is unlikely to impact assay, content uniformity and dissolution. The risk is low.
	Content uniformity	
	Dissolution	
	Degradation product	
Chemical stability	Assay	Total impurities are controlled in the drug substance specification (NMT 0.5%). Impurity limits comply with
	Content uniformity	

Drug Substance Attributes	Drug Product CQA	Justification
	Dissolution	ICH Q3A recommendations. Within this range, process impurities are unlikely to impact assay, CU and dissolution. The risk is low.
	Degradation product	Impurity of drug substance may impact the formulation impurity profile. The risk is medium.
Flow properties	Assay	Ezetimibe has poor flow properties which can have impact on assay and CU. The risk is medium.
	Content uniformity	Ezetimibe has poor flow properties which can have impact on assay and CU. The risk is medium.
	Dissolution	The flowability of the drug substance is unlikely to affect its degradation pathway or solubility. The risk is low.
	Degradation product	The flowability of the drug substance is unlikely to affect its degradation pathway or solubility. The risk is low.
Hygroscopicity	Assay	Ezetimibe is hygroscopic; however, in the granules LOD is controlled with a limit of NMT 2.0% w/w. Further, the HDPE packed with desiccant ensures the physical stability. The risk is low.
	Content uniformity	Ezetimibe is hygroscopic; however, in the granules LOD is controlled with a limit of NMT 2.0% w/w. Further, the HDPE packed with desiccant ensures the physical stability. The risk is low.
	Dissolution	Ezetimibe is hygroscopic; however, in the granules LOD is controlled with a limit of NMT 2.0% w/w. Further, the HDPE packed with desiccant ensures the physical stability. The risk is low.
	Degradation product	Ezetimibe is hygroscopic; however, in the granules LOD is controlled with a limit of NMT 2.0% w/w. Further, the HDPE packed with desiccant ensures the physical stability. The risk is low.
Process impurities	Assay	Total impurities are controlled in the drug substance specification (NMT 0.15%). Impurity limits comply with ICH Q3A recommendations. Within this range, process impurities are unlikely to impact assay, CU, and dissolution. The risk is low.
	Content uniformity	Total impurities are controlled in the drug substance specification (NMT 0.15%). Impurity limits comply with ICH Q3A recommendations. Within this range, process impurities are unlikely to impact assay, CU, and dissolution. The risk is low.
	Dissolution	Total impurities are controlled in the drug substance specification (NMT 0.15%). Impurity limits comply with ICH Q3A recommendations. Within this range, process impurities are unlikely to impact assay, CU, and dissolution. The risk is low.
	Degradation product	Process impurities may increase upon stability. The risk is medium.
Residual solvents	Assay	Residual solvents are controlled in the drug substance specification and comply with USP <467>. At controlled levels, residual solvents are unlikely to impact assay, CU, dissolution & degradation. The risk is low.
	Content uniformity	Residual solvents are controlled in the drug substance specification and comply with USP <467>. At controlled levels, residual solvents are unlikely to impact assay, CU, dissolution & degradation. The risk is low.
	Dissolution	Residual solvents are controlled in the drug substance specification and comply with USP <467>. At controlled levels, residual solvents are unlikely to impact assay, CU, dissolution & degradation. The risk is low.
	Degradation product	Residual solvents are controlled in the drug substance specification and comply with USP <467>. At controlled levels, residual solvents are unlikely to impact assay, CU, dissolution & degradation. The risk is low.

- Atributos de substância de fármaco - Forma de estado sólido - Solubilidade - Teor de umidade - estabilidade química-propriedades de fluxo - higroscopicidade - impurezas do processo - solventes residuais - Produto de fármaco - Ensaio - Uniformidade do conteúdo - Dissolução - Produto de degradação - Justificativa - A forma anidrosa de ezetimibe foi usada para o desenvolvimento. Ambas as formas anidrosas e de hidrato mostraram propriedades físicas e químicas que não afetarão Ensaio, uniformidade do conteúdo, dissolução, produto de degradação. O risco é baixo
- Um tamanho de partícula pequeno e um PSD amplo pode adversamente impactar fluidez da mistura. Em casos extremos, fluidez pobre pode impactar o ensaio. O risco é médio
- Distribuição de tamanho de partícula tem um impacto direto em fluidez de substância de fármaco e ultimamente em CU. Mistura imprópria com excipientes pode levar a problemas no ensaio e uniformidade do conteúdo. O risco é médio
- Substância de fármaco tem baixa solubilidade. PSD pode afetar solubilidade e consequentemente a dissolução. O risco é alto.
- Tamanho de partícula é diferente para impactar os produtos de degradação. O risco é baixo
- Solubilidade é diferente para ter um impacto em uniformidade de ensaio & conteúdo. O risco é baixo.
- ezetimibe exibiu baixa solubilidade através da faixa de pH fisiológica. Solubilidade de substância de fármaco não impactam na dissolução. O risco é médio
- Solubilidade é diferente por afetar produtos de degradação de comprimido. Desse modo, o risco é baixo.
- Umidade é controlada na especificação de substância de fármaco (NMT 1,5%). Desse modo, é diferente por impactar o ensaio, uniformidade do conteúdo e dissolução. O risco é baixo.
- Impurezas totais são controladas na especificação de substância de fármaco (NMT 0,5%). Limites de impurezas cumpre com as recomendações de ICH Q3A. Dentro desta faixa, impurezas de processo são diferentes por impactar o ensaio, CU e dissolução, O risco é baixo.
- Impurezas de substância de fármaco pode impactar o perfil de impureza de formulação. O risco é médio.
- ezetimibe tem propriedades de fluxo pobres que tem impacto em ensaio e CU. O risco é médio
- A fluidez da substância de fármaco é diferente por afetar sua trilha de degradação ou solubilidade. O risco é baixo.
- ezetimibe é higroscópico; entretanto, nos grânulos LOD é controlado dentro do limite de NMT 2,0% em p/p. Além disso, o pacote de HDPE com dessecante garante a estabilidade física. O risco é baixo.
- As impurezas totais são controladas na especificação de substância de fármaco (NMT 0,15%). Limites de impurezas cumpre com as recomendações de ICH Q3A. Dentro desta faixa, impurezas do processo são diferentes por impactar o ensaio, CU e dissolução. O risco é baixo.
- Impurezas do processo podem aumentar em estabilidade. O risco é médio
- Solventes residuais são controlados na especificação de substância de fármaco e cumpre com USP <467>. Em níveis controlados, solventes residuais são diferentes por impactar o ensaio, CU, dissolução & degradação. O risco é baixo.

## 5.5 Interação Fármaco-Fármaco

[00181] O produto de combinação de dose fixa em desenvolvimento é uma nova combinação de duas substâncias de fármaco e, portanto, a determinação da compatibilidade dos ativos entre si foi considerada crítica. A compatibilidade dos ativos foi avaliada através da análise de HPLC de misturas binárias das substâncias de fármaco na relação de 1:18 (ezetimibe : ácido bempedoico) no estado sólido. As amostras foram armazenadas a 60°C e 40°C/75% RH em recipientes abertos e fechados por 2 semanas e 4 semanas, respectivamente. Os produtos de degradação foram avaliados para amostras abertas (tensionadas) de condição acelerada (40°C/75% RH) e 60°C. Ensaio para as amostras foi da mesma forma realizado. Os resultados são resumidos na Tabela 23.

**Tabela 23: Resultados do Estudo de Compatibilidade de Fármaco-Fármaco**

Samples	Condition	EZT cyclic ether	RRS isomer	EZT 2I (Keto impurity)	SMUI	Total impurities	Assay	
Ezetimibe	Initial	ND	ND	0.03	0.03	0.06	99.3	
	2W 60°	0.12	ND	0.04	0.17	0.33	97.6	
	4W 40°C / 75% RH Open	0.90	ND	0.38	0.19	2.34	99.5	
Bempedoic acid	Initial	No unspecified impurity generated					101.7	
	2W 60°						100.2	
	4W 40°C / 75%						103.7	
							EZT	Bempedoic Acid
Ezetimibe + Bempedoic acid	Initial	ND	ND	ND	ND	ND	100.0	101.3
	2W 60°	ND	ND	0.05	ND	0.05	103.8	97.6
	4W 40°C / 75%	ND	ND	0.04	0.13	0.17	99.0	98.2

- Amostras - ezetimibe - ácido bempedoico - ezetimibe + ácido bempedoico - condição - Inicial - aberto - éter cíclico - nenhuma impureza não especificada gerada - isômero - impureza de ceto - impurezas totais - Ensaio

[00182] Não houve aumento significativo em nenhuma das impurezas de cada um dos ativos na presença um do outro em condições aceleradas e verificou-se que o ensaio estava dentro dos limites aceitáveis. Portanto, o ácido bempedoico e o Ezetimibe podem ser considerados quimicamente compatíveis.

## **5.6 Excipientes**

[00183] Os excipientes usados no produto de fármaco combinado foram selecionados com base nos excipientes utilizados nos produtos de referência individuais, nos estudos de compatibilidade de excipientes e no uso prévio em produtos de fármaco aprovados. A compatibilidade de fármaco - excipiente estudada combinou ambas APIs com excipientes selecionados.

### **5.6.1 Estudo de compatibilidade de fármaco - excipientes**

[00184] A compatibilidade de excipientes-substância de fármaco foi avaliada usando análise por HPLC de misturas ternárias de excipientes e de ambas APIs juntos em uma relação requerida no estado sólido. As amostras foram armazenadas a 60°C e 40°C/75% RH em recipientes abertos e fechados por 2 semanas e 4 semanas, respectivamente. Excipientes comuns funcionando como carga, desintegrante, aglutinante e lubrificante foram avaliados. O nível degradante (substância relacionada) para cada API foi avaliado usando análise por HPLC para quantificar as degradações em caso de qualquer incompatibilidade. Os produtos de degradação foram avaliados para amostras abertas (tensão) em condições aceleradas (40°C/75% RH) e 60°C. As amostras mantidas fechadas em condição acelerada (40°C/75% UR) foram avaliadas quando houve um aumento significativo na degradação observada nas condições abertas (tensão). Ensaio para as amostras foi da mesma forma realizado. Os resultados são resumidos na Tabela 24.

[00185] A Tabela 25 descreve o estudo de compatibilidade de

ambos ativos juntamente com os excipientes utilizados na formulação.

**Tabela 24: Bateladas para estudo de compatibilidade de fármaco-excipiente**

Sr. No.	Ingredients	Batch No.	Ratio
1	(Ezetimibe + Bempedoic acid)+ Pharmatose 200M	4490-CO-014-O	1:1
2	(Ezetimibe + Bempedoic acid)+ Avicel PH- 102	4490-CO-014-P	1:1
3	(Ezetimibe + Bempedoic acid)+ Kollidon 30	4490-CO-014-Q	1:0.5
4	(Ezetimibe + Bempedoic acid)+ HPC-L	4490-CO-014-R	1:0.5
5	(Ezetimibe + Bempedoic acid)+ Kolliphor SLS Fine	4490-CO-014-T	1:0.5
6	(Ezetimibe + Bempedoic acid )+ Primogel	4490-CO-014-V	1:0.5
7	(Ezetimibe + Bempedoic acid) +Aerosil 200P	4490-CO-014-W	1:0.1
8	(Ezetimibe + Bempedoic acid) + magnesium stearate	4490-CO-014-X	1:0.1
9	(Ezetimibe + Bempedoic acid) + Opadry white (85F18422)	4490-CO-014-Z	1:0.25

- Ingredientes
- Batelada N°
- relação
- (ezetimibe + ácido bempedoico)+farmatose
- estearato de magnésio

**Tabela 25: Resultados do Estudo de Compatibilidade de Fármaco-Excipiente**

Samples	Condition	EZT cyclic ether	RRS isomer	EZT 21 (Keto impurity)	SMUI	Total impurities	Assay	
							EZT	Bempe- doic Acid
Ezetimibe + Bempe- doic acid + Pharmatose 200M )	Initial	ND	ND	ND	ND	ND	103.1	98.2
	2W 60° Open	ND	ND	0.04	ND	0.04	97.0	96.8
	4W 40°C / 75%RH Open	ND	ND	0.05	0.04	0.09	97.8	99.9
Ezetimibe + Bempe- doic acid + Avicel PH-102	Initial	ND	ND	ND	ND	ND	95.2	101.6
	2W 60° Open	ND	ND	0.04	0.03	0.07	97.4	96.3
	4W 40°C / 75%RH Open	ND	ND	0.04	0.02	0.06	99.0	99.4
Ezetimibe + Bempe- doic acid + Kollidon 30	Initial	ND	ND	0.03	ND	0.03	98.0	98.6
	2W 60° Open	ND	ND	0.08	ND	0.08	99.9	95.0
	4W 40°C / 75%RH Open	0.13	ND	0.16	0.02	0.35	99.3	95.7
Ezetimibe + Bempe- doic acid + HPC- L	Initial	ND	ND	0.03	ND	0.03	101.1	95.9
	2W 60° Open	0.11	ND	0.15	0.10	0.039	99.4	98.2
	4W 40°C / 75%RH Open	0.34	ND	0.66	0.2	0.46	101.1	96.4
	4W 40°C / 75%RH closed	ND	ND	ND	ND	0.02	Not done	
Ezetimibe + Bempe- doic acid + Kolliphor SLS Fine	Initial	ND	ND	0.03	ND	0.03	99.1	101.6
	2W 60° Open	ND	ND	0.04	ND	0.04	96.5	100.7
	4W 40°C / 75%RH Open	ND	ND	0.04	ND	0.04	97.4	99.5
Ezetimibe + Bempe- doic acid + Primojel (Batch No 4490- CO- 014-V)	Initial	ND	ND	0.03	ND	0.03	97.3	102.3
	2W 60° Open	ND	ND	0.05	ND	0.05	98.1	101.9
	4W 40°C /75%RH Open	ND	ND	0.04	ND	0.04	98.3	99.8
Ezetimibe + Bempe- doic acid + Aerosil 200P	Initial	ND	ND	ND	ND	ND	95.9	101.1
	2W 60° Open	ND	ND	0.07	0.04	0.11	104.4	98.5
	4W 40°C / 75%RH Open	ND	ND	0.04	0.04	0.08	97.7	103.6
Ezetimibe + Bempe- doic acid + Magnesium stearate	Initial	ND	ND	ND	ND	ND	99.8	101.1
	2W 60° Open	ND	ND	0.06	ND	0.06	98.7	99.5
	4W 40°C / 75%RH Open	ND	ND	0.05	0.02	0.07	99.1	100.9
Ezetimibe + Bempe- doic acid +	Initial	ND	ND	0.03	ND	0.03	102.9	104.8
	2 W 60°C Open	9.05	ND	0.13	1.38	11.06	91.7	100.7

Samples	Condition	EZT cyclic ether	RRS isomer	EZT 21 (Keto impurity)	SMUI	Total impurities	Assay	
							EZT	Bempe- doic Acid
Opadry white (85F18422)	4W 40°C / 75%RH Open	6.26	ND	6.32	0.95	7.66	91.8	101.2
	4W 40°C / 75%RH Closed	6.27	ND	0.08	0.11	0.29	-	-

- Amostras - ezetimibe+ácido bempedoico+farmatose
- batelada nº - estearato de magnésio - condição - inicial - aberto - fechado - éter cíclico - isômero - impurezas
- impurezas totais - Ensaio - ácido bempedoico

[00186] Nenhuma mudança significativa na aparência foi observada para ácido bempedoico; no entanto, um aumento na impureza do éter cíclico foi observado para a Ezetimibe aberto a 40°C/75% UR. A combinação de alta temperatura e umidade poderia ter desencadeado essa degradação. No entanto, na presença de ácido bempedoico e excipiente, Ezetimibe é diluído e o impacto de calor e umidade pode ser reduzido.

[00187] Um aumento no éter cíclico de Ezetimibe foi observado quando combinado com HPC-L em um recipiente aberto mantido por 4W a 40°C/75% RH. No entanto, essa combinação fármaco - excipiente foi considerada compatível a 4W 40°C/75% RH quando em um recipiente fechado. O HPC-L é usado na granulação do ácido bempedoico e não está em contato direto com o Ezetimibe; portanto, o excipiente foi selecionado na formulação final.

[00188] Os valores dos ensaios de Ezetimibe e ácido bempedoico foram comparáveis às amostras iniciais, exceto para Opadry white, onde foi observada uma queda no valor do ensaio de Ezetimibe juntamente com um aumento nos níveis de impureza. Com o aumento das impurezas em todas as condições, o excipiente Opadry white (85F 18422) foi considerado incompatível. É importante observar que o

produto de referência para o mono produto do ácido bempedoico é um comprimido revestido, enquanto o produto de referência, Zetia, é um comprimido não revestido. O objetivo da combinação de dose fixa é um comprimido revestido. Portanto, um estudo de compatibilidade adicional com outro sistema Opadry, sem polietilenoglicol e álcool polivinílico (componente principal do Opadry estudado) foi proposto.

### **5.6.2 Seleção de Grau de Excipiente**

[00189] Com base nos resultados dos estudos de compatibilidade de fármaco-excipiente, excipientes idênticos às formulações do produto de referência foram selecionados para o desenvolvimento do produto de combinação de dose fixa. Os níveis de excipientes a serem utilizados na formulação foram estudados em estudos de desenvolvimento da formulação subsequentes.

#### **Lactose Monoidratada (Pharmatose® 200M):**

[00190] A lactose monoidratada é comumente usada como carga. Geralmente, graus finos de lactose são usados na preparação de comprimidos usando um método de granulação úmida. Pharmatose® 200M, um monodrato de lactose, de DFE Pharma foi selecionado. Dados de distribuição do tamanho de partícula de Pharmatose 200M mostram que mais do que 90% das partículas são menores que 100 µm de tamanho e densidade de volume de 0,56 g/cm<sup>3</sup>.

[00191] Celulose microcristalina (Avicel® PH-102):

[00192] A celulose microcristalina é amplamente utilizada como carga na compressão direta e na compactação de rolos. Sofre deformação plástica durante a compactação, pois é fibrosa e dúctil. A celulose microcristalina (Avicel® PH-102) é usada na formulação atual de comprimidos de ácido bempedoico como um diluente com maior tamanho de partícula (100 µm), o que ajuda a fornecer melhores propriedades de fluxo de mistura. O teor de umidade é de 3,0 a 5,0% e a densidade aparente é de 0,28 a 0,33 g/cc.

[00193] Hidroxipropilcelulose (HPC-L):

[00194] Hidroxipropil celulose é um poli (hidroxipropil) éter de celulose parcialmente substituído. A hidroxipropilcelulose está comercialmente disponível em vários graus diferentes que têm várias viscosidades da solução. O teor a ser usado na formulação é o pó fino de grau regular com uma faixa na faixa de viscosidade de 6,0 a 10,0 mPa.s, que é usado principalmente como ligante na forma de dosagem do comprimido.

[00195] Povidona K30 (Kollidon® 30):

[00196] Povidona (Kollidon® 30) é uma classe de peso molecular médio de povidona com um valor de K de 27,0 - 32,1. É versátil e amplamente utilizado como aglutinante em comprimidos e grânulos. Na formulação atual, uma solução aquosa de povidona é usada como aglutinante no processo de granulação por pulverização superior para Ezetimibe.

[00197] Lauril Sulfato de Sódio (Kolliphor® SLS Fine):

[00198] O lauril sulfato de sódio é um tensoativo aniônico empregado em uma ampla faixa de formulações farmacêuticas orais para a melhoria da dissolução de moléculas de fármacos insolúveis.

[00199] O lauril sulfato de sódio é usado como um solubilizador em concentrações superiores à concentração crítica de micelas, isto é, >0,0025%. É usado como agente umectante, eficaz em condições alcalinas e ácidas. Na formulação atual, é usado como um intensificador de dissolução para o Ezetimibe.

[00200] Glicolato de amido sódico (Primojel®):

[00201] O glicolato de amido sódico é um pó muito higroscópico de fluxo livre branco ou quase branco. É amplamente utilizado em produtos farmacêuticos orais como desintegrante na fabricação de comprimidos. A desintegração ocorre pela rápida absorção de água, seguido de inchaço rápido e enorme dos comprimidos contendo

glicolato de amido sódico.

[00202] A eficácia de muitos desintegrantes é afetada pela presença de excipientes hidrofóbicos, como lubrificantes. Aumentar a pressão de compressão do comprimido parece não ter efeito no tempo de desintegração.

[00203] Dióxido de silício coloidal (Aerosil® 200P):

[00204] O dióxido de silício coloidal (Aerosil® 200 Pharma), uma classe comercial de dióxido de silício coloidal fabricado pela Evonik, foi usado como um glidante na formulação de comprimidos de ácido bempedoico atual.

[00205] Estearato de magnésio:

[00206] O estearato de magnésio, fabricado pela Avantor usando uma origem vegetal, foi usado como lubrificante na formulação atual. Possui especificação de tamanho de partícula de 99 a 100% p/p passando pela peneira nº 325 (ASTM, 45 µm) e LOD <5,0% p/p.

[00207] Opadry AMB II 88 AI 80040 White:

[00208] Opadry AMB II 88 AI 80040 é um sistema de revestimento de película não funcional à base de acetato de polivinila (PVA) com monocaprilocaprato de glicerol tipo 1, lauril sulfato de sódio, dióxido de titânio e talco usado para a aparência estética dos comprimidos.

[00209] Tabela 26 e a Tabela 27 resumem os excipientes de grau selecionados para a formulação proposta e seus limites de IID.

**Tabela 26: Limites de IID de Excipientes em Formulações de FDC Propostas**

Ingredients	Specification	Current formula (mg/unit)	IID Limit	Route specified in IID listing
Ezetimibe	IH	10.00	-	-
Bempedoic acid	IH	180.00	-	-
Lactose monohydrate (Pharmatose® 200M)	USP/NF	75.00	587.44	Tablet, film coated
Microcrystalline cellulose (Avicel® PH- 102)	NF/Ph. Eur	60.60	563.50	Tablet, film coated
Sodium starch glycolate (Primojel®)	USP/NF/Ph. Eur	27.0	90.00	Tablet, film coated
Povidone K30 (Kollidon® 30)	USP/NF/Ph. Eur	1.00	80.00	Tablet

Ingredients	Specification	Current formula (mg/unit)	IID Limit	Route specified in IID listing
Sodium lauryl sulfate (Kolliphor® SLS Fine)	USP/NF/Ph. Eur	2.00	12.00	Tablet, film coated
Colloidal silicon dioxide (Aerosil® 200P)	USP/NF/Ph. Eur	4.00	33.00	Tablet, film coated
Hydroxypropyl cellulose (HPC-L)	EP	12.00	52.50	Tablet, film coated
Magnesium stearate	NF	4.00	40.00	Tablet, coated
Total weight of core FDC tablet		375.6	NA	NA
Opadry AMB II 88A180040 white	IH	9.4	Refer to Table 25	
Total weight of coated FDC tablet		385.0	NA	NA

- Ingredientes - ezetimibe - ácido bempedoico
- monodrato de lactose - celulose microcristalina
- glicolato de amido de sódio - povidona
- lauril sulfato de sódio
- dióxido de silício coloidal
- hidroxipropil celulose
- estearato de magnésio
- peso total de comprimido de núcleo FDC
- peso total de comprimido revestido FDC
- Especificação
- Fórmula atual
- Limite
- Rotina especificada em listagem de IID
- Comprimido, película revestida
- comprimido, revestido
- Referência a tabela 25

**Tabela 27: Composição de Opadry AMB II 88A180040 White**

Ingredients	Quality standard	Composition (% w/w)	mg/tablet	IID Limit (mg)	Route specified in IID listing
Polyvinyl alcohol part. hydrolyzed	USP and Ph.Eur.	37.0	3.48	20.0	Tablet, film coated
Talc	USP and Ph.Eur.	31.0	2.91	320.75	Tablet, coated
Titanium dioxide	USP and Ph.Eur.	25.0	2.35	10.57	Tablet,
Glycerol monocaprylocaprate Type I	Ph.Eur.	4.0	0.38	62.2	Capsule, gelatin
Sodium lauryl sulfate	NF and Ph.Eur.	3.0	0.28	12.0	Tablet, film coated

- Ingredientes - Álcool polivinílico parte hidrolizada - Talco - Dióxido de titânio - Monocaprilato de glicerol tipo 1- lauril sulfato de sódio - Padrão de qualidade - Composição - mg/comprimido - Limite de IID - Rotina especificada em listagem de IID - Comprimido, revestido por película - comprimido, revestido - cápsula, gelatina

## 6. Produto de Fármaco

### 6.1 Informações gerais

**Tabela 28: Informações gerais de produto de fármaco**

Non-Proprietary Name of Drug substance	Bempedoic acid and ezetimibe
Dosage Form	Immediate release tablets
Strength (s)	Bempedoic acid – 180 mg and ezetimibe – 10 mg
Route of Administration	Oral
Proposed Indication (s)	Treatment of hypercholesterolemia

- Nome não proprietário de substância de fármaco - forma de dosagem - Resistência(s) - Rotina de administração - Indicação(ões) proposta - ácido bempedoico e ezetimibe - comprimidos de liberação imediata - ácido bempedoico - 180 mg e ezetimibe - 10 mg - oral - tratamento de hipercolesterolemia

## 6.2 Desenvolvimento da Formulação

[00210] Os estudos de compatibilidade revelaram que o ácido bempedoico e o Ezetimibe eram quimicamente compatíveis entre si e, portanto, foi possível desenvolver um comprimido de monocamada. No entanto, as APIs individuais serão granuladas separadamente pelos seguintes motivos.

[00211] Ezetimibe exibe baixa solubilidade aquosa em pH fisiológico e, portanto, um tensoativo, lauril sulfato de sódio (SLS), foi empregado na formulação de Zetia. O mesmo é preferido no produto combinado para obter bioequivalência. O ácido bempedoico, no entanto, apesar de ter solubilidade dependente do pH, não requer um tensoativo como estabelecido no mono produto já desenvolvido por Esperion. Sua maior solubilidade em pH alto garante dissolução e absorção *in vivo*.

[00212] O ácido bempedoico é pegajoso e apresenta baixa fluidez. Esse aspecto requer certas etapas do processo e/ou excipientes que podem não ser adequados para Ezetimibe.

[00213] Opções de formulação:

[00214] Os estudos de compatibilidade descartaram qualquer interação química potencial entre as duas APIs; no entanto, ainda é possível que alguma interação física possa levar a dissolução comprometida. Além disso, a presença de SLS em uma formulação de monocamada pode alterar a dissolução do ácido bempedoico e sua absorção. Portanto, foi decidido desenvolver duas formulações a seguir:

[00215] Monocamada de FDC, com os dois ativos (na forma de grânulos separados) compactados em um comprimido de camada única, e

Bicamada de FDC, com ambos os grânulos compactados em um comprimido de duas camadas com ativos presentes em camadas separadas.

### 6.2.1 Avaliação de risco inicial das variáveis de formulação

[00216] Uma avaliação de risco geral foi realizada sobre o impacto da formulação de produto de fármaco CQAs. Cada componente da formulação que tem um alto risco de impactar um produto de fármaco CQA foi também avaliado para reduzir o risco. A avaliação de risco inicial das variáveis de formulação é apresentada na Tabela 29 e as justificativas para a atribuição de risco são apresentadas na Tabela 30.

**Tabela 29: Avaliação de risco de formulação inicial de diferentes variáveis**

Drug product CQA	Formulation variables of FDC product						
	Bempedoic Acid Flow property	Ezetimibe PSD	Bempedoic Acid Granules	Ezetimibe granules Surfactant concentra- tion	Ezetimibe granules Binder concentra- tion	Ezetimibe granules Super- disintegrant concentra- tion	Coating system
Assay	Medium	Medium	Medium	Low	Low	Low	Low
Content uniformity	Medium	Medium	Medium	Low	Low	Low	Low
Dissolution	Low	High	Low	High	Medium	Medium	Low
Degradation product	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Medium

- Produto de fármaco - ensaio
- uniformidade do conteúdo
- dissolução - produto de degradação
- propriedade de fluxo de ácido bempedoico
- ezetimibe
- grânulos de ácido bempedoico
- Concentração de tensoativo de grânulos de ezetimibe
- Concentrações de aglutinantes de grânulos de ezetimibe
- Concentrações super-desintegrantes de grânulos de ezetimibe
- sistema de revestimento
- médio
- baixo
- alto

**Tabela 30: Justificativa da avaliação inicial dos riscos das variáveis de formulação**

Drug Substance Attributes	Drug product CQA	Justification
Bempedoic Acid Flow Properties	Assay	Bempedoic acid has poor flow properties which can have impact on assay and CU. The risk is medium.
	Content uniformity	
	Dissolution	The flowability of the drug substance is unlikely to affect its degradation pathway or solubility. The risk is low.
Degradation product		
Ezetimibe PSD	Assay	A small particle size and a wide PSD may adversely impact blend flowability. In extreme cases, poor flowability may impact assay. The risk is medium.
	Content uniformity	Particle size distribution has a direct impact on drug substance flowability and ultimately on CU. Improper mixing with excipients may lead to problems in assay and content uniformity. The risk is medium
	Dissolution	Drug is BCS class II compound having low solubility. PSD may affect solubility and hence the dissolution. The risk is high.
	Degradation product	Particle size is unlikely to impact the degradation products. The risk is low.
	Assay	The poor flow properties of bempedoic acid may result into granules that that can have impact on overall assay and CU. The risk is medium.
	Content uniformity	

Drug Substance Attributes	Drug product CQA	Justification
Bempedoic acid granules	Dissolution	The flowability of the drug substance is unlikely to affect its degradation pathway or solubility. The risk is low.
	Degradation product	
Ezetimibe granules	Assay	Surfactant concentration does not affect tablet assay and CU.
	Content uniformity	
	Dissolution	Ezetimibe is BCS class II compounds having low solubility. For achieving bioequivalence, dissolution of drug substances has to be improved. The risk is high for the ezetimibe fraction of the FDC product.
	Degradation product	Proposed surfactant is compatible with active. The risk is low.
Ezetimibe granules Binder concentration	Assay	Binder concentration does not affect tablet assay and CU.
	Content uniformity	The risk is low.
	Dissolution	Binder concentration may affect the release profile. The risk is medium.
	Degradation product	Proposed binder is compatible with both the APIs hence it does not affect the degradation of drug product. The risk is low.
Ezetimibe granules Superdisintegrant concentration	Assay	Superdisintegrant concentration does not affect tablet assay and CU. The risk is low.
	Content uniformity	
	Dissolution	Superdisintegrant concentration determines the disintegration time and pattern of tablet. High disintegration time may affect dissolution profile of FDC product. The risk is medium.
	Degradation product	Proposed superdisintegrant is compatible hence it does not affect the degradation of drug product. The risk is low.
Coating System	Assay	Coating formulation system will not impact assay or content uniformity. The risk low.
	Content uniformity	
	Dissolution	The selected coating system is removed immediately during dissolution. The risk is low.
	Degradation product	The selected coating system contains PEG and PVA which may interact with the API impact stability and increase the impurity. The risk is medium.

- Atributos de substância de fármaco
- propriedades de fluxo de ácido bempedoico
- ezetimibe - grânulos de ácido bempedoico
- grânulos de ezetimibe
- concentração de aglutinante de grânulos de ezetimibe
- concentração super-desintegrante de grânulos de ezetimibe - Sistema de revestimento

- Produto de fármaco - Ensaio - Uniformidade do conteúdo - Dissolução
- Produto de degradação - Ensaio
- Justificativa - ácido bempedoico tem propriedades de fluxo pobre que tem impacto em ensaio e CU. O risco é médio.
- A fluidez da substância de fármaco é diferente por afetar sua trilha de degradação ou solubilidade. O risco é baixo.
- Tamanho de partícula pequeno e um PSD amplo pode adversamente impactar fluidez da mistura. Em casos extremos, fluidez pobre pode impactar o ensaio. O risco é médio.
- Distribuição de tamanho de partícula tem impacto direto em fluidez de substância de fármaco e ultimamente em CU. Mistura imprópria com excipientes pode levar a problemas no ensaio e uniformidade do conteúdo. O risco é médio.
- Fármaco é composto de BCS classe II tendo baixa solubilidade. PSD pode afetar solubilidade e conseqüentemente a dissolução. O risco é alto.
- Tamanho de partícula é diferente por impactar os produtos de degradação. O risco é baixo.
- Propriedades de fluxo pobre de ácido bempedoico pode resultar em grânulos que podem impactar em ensaio total e CU. O risco é médio.
- A fluidez da substância de fármaco é diferente por afetar sua trilha de degradação ou solubilidade. O risco é baixo.
- Concentração de tensoativo não afetará ensaio de comprimido e CU
- ezetimibe é composto de BCS classe II tendo solubilidade baixa. Para obter bioequivalência, dissolução de substância de fármaco será melhorada. O risco é alto para fração de ezetimibe do produto de FDC.
- Tensoativo proposto é compatível com ativo. O risco é baixo.
- Concentração de aglutinante não afeta ensaio de comprimido e CU. O risco é baixo.
- Concentração de aglutinante pode afetar o perfil de liberação. O risco é médio.
- Aglutinante proposto é compatível com ambos APIs conseqüentemente não afeta a degradação do produto de fármaco. O risco é baixo.
- Concentração super-desintegrante não afeta ensaio de comprimido e CU. O risco é baixo.
- Concentração super-desintegrante determina o tempo de desintegração e padrão de comprimido. Tempo de desintegração alto pode afetar perfil de dissolução de produto de FDC. O risco é médio.
- Super-desintegrante proposto é compatível conseqüentemente não afeta a degradação de produto de fármaco. O risco é baixo.
- Sistema de formulação de revestimento não impacta ensaio ou uniformidade do conteúdo. O risco é baixo.
- Sistema de revestimento selecionado é removido imediatamente durante a dissolução. O risco é baixo.
- Sistema de revestimento selecionado contém PEG e PVA que pode interagir com o API impacta em estabilidade e aumenta a impureza. O risco é médio.

### **6.2.2 Estudos de desenvolvimento de formulação**

[00217] O desenvolvimento da formulação focou na avaliação das variáveis de formulação de alto e médio risco, como identificado na avaliação de risco inicial mostrada na Tabela 28. O desenvolvimento foi realizado em quatro estágios. O primeiro estudo otimizou o processo de granulação do ácido bempedoico. O segundo estudo avaliou o impacto do nível de povidona nos grânulos de Ezetimibe nos CQAs do medicamento por OFAT (um fator de cada vez). O terceiro estudo finalizou o processo de incorporação do lauril sulfato de sódio no componente de Ezetimibe do produto de fármaco. O quarto estudo selecionou um sistema de revestimento apropriado para o comprimido, compreendendo ácido bempedoico e Ezetimibe.

**Tabela 31: Equipamento de Desenvolvimento de Formulação de Grânulos de Ezetimibe**

Sr. No.	Process Step	Equipment
<b>Ezetimibe Granulation (Top spray granulation)</b>		
1.	Co-sifting of intragranular materials	#40 mesh screen
2.	Dry mixing	Fluid bed processor (Miniglatt)
3.	Binder preparation	Homogenizer Magnetic stirrer
4.	Wet granulation	Fluid bed processor (Miniglatt)
5.	Drying	Fluid bed processor (Miniglatt) at 40 – 55° C
6.	Milling and sizing	Sifting the granules through #30 mesh screen
7.	Co-sifting of extragranular material	#30 mesh screen manually
<b>Bempepoic Acid Granulation (Wet granulation)</b>		
1.	Co-sifting of intragranular materials	#40 mesh screen 5 L Double cone blender
2.	Dry mixing	Rapid mixer granulator 2L
3.	Binder preparation	Magnetic stirrer
4.	Wet granulation	Rapid mixer granulator 2L
5.	Drying	Retsch dryer
6.	Milling and sizing	Sifting the dried granules through #30 mesh screen
7.	Co-sifting of extragranular material	#30 mesh screen manually
<b>Compression and Coating</b>		
1.	Blending and lubrication	Double cone blender 5L
2.	Compression	Rimek compression machine 12 station Double rotary compression machine, 28 station (Cadmach)
3.	Coating	Coating machine ideal cure R & D Coater (Gans Coater)

- Etapa de processo - Granulação de ezetimibe (granulação por pulverização superior) - Equipamento - Co-peneiramento de materiais intragranulares
- Mistura seca - Preparação de aglutinante- Granulação úmida
- Secagem - Moagem e dimensionamento - co-peneiramento de material extragranular - Granulação de ácido bempepoico (granulação úmida)- Compressão e revestimento - Mistura e lubrificação - Compressão - Revestimento - peneira de malha #40 - processador de leito fluido - Peneirar o grânulo através de peneira de malha #30 - peneira de malha #30 manualmente
- Misturador de cone duplo de 5L - granulador de misturador rápido
- agitador magnético - secador
- Peneirar os grânulos secos através da peneira de malha #30
- peneira de malha #30 manualmente
- estação de máquina de compressão rimek 12
- máquina de compressão giratória dupla, estação 28
- Máquina de revestimento ideal de cura R & D Coater

### **Seleção de Processo**

[00218] O desenvolvimento da combinação de dose fixa de ácido bempedoico e Ezetimibe foi tentado através da fabricação de comprimidos de liberação imediata de acordo com os produtos de referência. Ambas as APIs foram granuladas separadamente usando granulação úmida. Essa abordagem garantiu que Ezetimibe fosse tratada com SLS para melhorar a solubilidade e o ácido bempedoico foi tratado com dióxido de silício coloidal para evitar comportamento pegajoso. O trabalho de desenvolvimento inicial foi realizado usando uma abordagem de monocamada.

**Exemplo 2:** Estudo de Desenvolvimento de Formulação #1: Composição de Grânulos de Ácido Bempedoico e Seleção de Processos

[00219] O objetivo do Estudo de Desenvolvimento de Formulação #1 foi selecionar a composição de grânulos de ácido bempedoico e o processo de fabricação com base em um estudo para reduzir a viscosidade da API.

[00220] O ácido bempedoico exibiu fluxo e aderência deficientes durante granulação e compressão. A aderência de API foi impedida pela criação de uma barreira física entre a API e a superfície de contato. Isso foi obtido revestindo-se a API com material tendo alta área de superfície. O dióxido de silício coloidal foi selecionado; tem tamanho de partícula pequeno e grande área de superfície específica. Nos ensaios preliminares, essa abordagem foi promissora e, portanto, foram realizados ensaios adicionais para otimizar a concentração de dióxido de silício coloidal e o processo para este tratamento de superfície.

[00221] Os ensaios de otimização foram iniciados usando a formulação e o processo recebidos de Esperion. **Tabela 32** descreve a fórmula usada para granulação de ácido bempedoico e **Tabela 33**

descreve as bateladas de teste para eliminar o comportamento de aderência.

**Tabela 32: Fórmula de grânulos de ácido bempedoico**

Sr. No.	Ingredients	mg/unit
Intra-granular fraction		Batch No: 4490-S1-024
01	Bempedoic acid (Non-GMP)	180.00
02	Microcrystalline cellulose (Avicel® PH-102)	51.00
03	Lactose monohydrate (Pharmatose® 200M)	30.00
04	Sodium starch glycolate (Primojel®)	14.00
05	Hydroxypropyl cellulose (HPC-L)	12.00
06	Purified water	q.s.
Total weight of granules		287.00
Extra-granular fraction		Batch No: 4490-S1-024
07	Magnesium stearate	4.5
08	Sodium starch glycolate (Primojel®)	7.0
09	Colloidal silicon dioxide (Aerosil® 200P)	1.5
Weight of tablet (bempedoic acid fraction)		300.00

- Ingredientes
- Fração intragranular
- ácido bempedoico
- Celulose microcristalina
- monoidrato de lactose
- glicolato de amido de sódio
- hidroxipropil celulose
- água purificada
- peso total de grânulos
- fração extragranular
- estearato de magnésio
- glicolato de amido de sódio
- dióxido de silício coloidal
- peso de comprimido (fração de ácido bempedoico)
- mg/unidade
- batelada n°

**Tabela 33: Bateladas de teste para eliminar a aderência de comprimidos de ácido bempedoico durante compressão**

Batch No./ Parameter	4490-S1-024 (Esperion process)	4490-S1-030	4490-S1-042	4759-S1-096
Concentration of Aerosil® 200P (mg/tablet)	1.5	6.5	4.0	4.0
Duration of treatment (mins)	10	30	30	45
Manufacturing process used	Wet granulation	Wet granulation	Wet granulation	Wet granulation

- batelada n°/Parâmetro - concentração - mg/comprimido
- Duração do tratamento (minutos) - Processo de fabricação utilizado - processo - Granulação úmida

[00222] O comportamento de aderência pode ser reduzido significativamente por tratamento com dióxido de silício coloidal em concentrações crescentes antes da granulação. Além disso, a manutenção do nível de dióxido de silício coloidal e o aumento da duração do tratamento de superfície de 30 minutos para 45 minutos resultaram em parâmetros de processamento satisfatórios sem aderência durante os processos de granulação ou compressão. A composição final dos grânulos de ácido bempedoico está listada na **Tabela 34**.

**Tabela 34: Composição final de grânulos de ácido bempedoico (Batelada N°: 4759-S1-093)**

Sr. N°	Ingredientes	Mg/unidade
1	Ácido bempedoico	180.00
2	Dióxido de silício coloidal Aerosil® 200P)	3.50
3	Celulose microcristalina (Avicel® PH-102)	09.60
4	Hidroxipropil celulose (HPC-L)	12.00
	Peso total de grânulos de ácido bempedoico	205.10

[00223] A Tabela 35 fornece os parâmetros do processo

selecionados para mais trabalhos de desenvolvimento. Uma representação do processo de tratamento é mostrada na **Figura 7**.

**Tabela 35: Parâmetros do processo para granulação de ácido bempedoico**

Batelada N°: 4759-SI-093		Batelada N°: 2000 comprimidos
Sr. N°.	Etapa do processo	Parâmetro
1.	Tempo de mistura seco	45 minutos
2.	Tempo de adição de aglutinante	1,5 minuto
3.	Tempo de mistura	2,5 minutos
4.	Dimensionamento úmido	através de malha #18
5.	Temperatura de secagem	45°C
6.	LOD de grânulos secos	NMT 1% a 50°C
7.	Peneiramento de grânulos seco	peneira de malha #30

**Exemplo 3:** Estudo de Desenvolvimento de Formulação #2: Otimização de Grânulos de Ezetimibe:

[00224] O objetivo do Estudo de Desenvolvimento de Formulação # 2 era otimizar a concentração de ligante usado para a granulação de Ezetimibe. A granulação úmida foi utilizada para a preparação de grânulos de Ezetimibe. Solução de aglutinante, povidona com SLS e Ezetimibe foram usadas para granulação da mistura em pó de mistura seca. Um estudo com maior concentração de povidona (3 mg/comprimido) e outro com menor concentração (1 mg/comprimido) foram realizados para observar o impacto da concentração do ligante na dissolução. Os grânulos de Ezetimibe foram misturados com os grânulos de ácido bempedoico separadamente e compactados em um comprimido de monocamada para ambos os ensaios. Um resumo das formulações é fornecido na **Tabela 36**. Os perfis de dissolução foram estudados em meio QC (com 0,45% de SLS) e são mostrados na **Tabela 37** e na **Figura 8**.

**Tabela 36: Fórmula de grânulos de Ezetimibe com concentração variável de aglutinante**

Ingredientes	Mg/unidade	
	4490-S1-030	4490-S1-047
Granulação de ezetimibe		
Ezetimibe	10,00	10,00
Monoidrato de lactose (Pharmatose® 200M)	50,00	50,00
Celulose microcristalina (Avicel® PH-102)	19,00	19,00
Glicolato de amido de sódio (Primojel®)	6,00	6,00
Solução aglutinante		
Povidona (Kollidon® 30)	3,00	1,00
Lauril sulfato de sódio (Kolliphor® SLS Fine)	2,00	2,00
Água purificada	q.s	q.s
Peso total de grânulo	90,00	90,00

**Tabela 37: Dissolução de Ezetimibe com Concentração Variante de Ligante**

Tempo (minutos)	4490-S1-030 (3 mg/comprimido de povidona K30) % de liberação de fármaco	4490-S1-047 (1 mg/comprimido de povidona K30) % de liberação de fármaco
0,0	0,0	0,0
10,0	49,4	82,7
15,0	77,0	86,0
20,0	87,5	88,8
30,0	94,2	90,9

[00225] Os comprimidos com maior concentração de aglutinante mostraram inicialmente uma liberação mais lenta do que os comprimidos com menor concentração de aglutinante. Uma concentração mais alta de aglutinante pode retardar a liberação dos grânulos inicialmente após a desintegração dos comprimidos. Portanto, a concentração de 1 mg/aglutinante de comprimido foi selecionada para granulação com Ezetimibe.

[00226] Exemplo 4: Estudo de Desenvolvimento de Formulação # 3: Grânulos de Ezetimibe - Otimização do Processo de Incorporação SLS:

[00227] A concentração de lauril sulfato de sódio foi estimada a partir do produto de referência, Zetia, usando titulação. Zetia foi

medido para conter 1,8 mg (~ 2,0 mg) de SLS por comprimido. A mesma concentração de tensoativo foi considerada no processo de granulação de Ezetimibe para obter um perfil de dissolução correspondente.

[00228] Inicialmente, os grânulos de Ezetimibe foram preparados por granulação úmida. O processo de granulação incluiu Ezetimibe de mistura a seco com diluentes, MCC e lactose, e super-desintegrante, SSG, seguido de granulação com uma solução aglutinante contendo povidona K30 e lauril sulfato de sódio como tensoativo em água purificada. No entanto, o perfil de dissolução obtido foi mais lento que o perfil de dissolução de Zetia. Portanto, uma série de testes de modificação de processo foi realizada.

#### **Copeneiração de Ezetimibe com excipientes hidrofílicos (batelada: 4759-S 1-064)**

[00229] Ezetimibe foi co-peneirada com excipientes hidrofílicos, lactose monoidratada (Pharmatose<sup>®</sup> 200M), polivinilpirrolidona (Kollidon<sup>®</sup> 30), através da malha #50 para reduzir a hidrofobicidade. A mistura foi em seguida granulada com uma solução aglutinante contendo SLS. Os grânulos de Ezetimibe foram em seguida misturados com excipientes granulares extras e comprimidos em comprimidos. Este estudo não produziu a melhoria desejada na dissolução.

#### **Homogeneização da solução aglutinante com Ezetimibe seguida de granulação por RMG (4759-S1-065)**

[00230] Quando granulado com SLS, o tensoativo foi distribuído por toda a massa, incluindo o excipiente. Como um resultado, a melhoria desejada na dissolução não foi obtida. Para fornecer contato adequado entre Ezetimibe e SLS, Ezetimibe foi adicionado à solução de aglutinante e depois homogeneizado por 30 minutos para obter uma dispersão uniforme. Esta dispersão foi em seguida granulada com

a mistura de excipientes. Os grânulos foram em seguida misturados com excipientes granulares extras e comprimidos em um comprimido. Embora o perfil de dissolução tenha melhorado, não era equivalente ao perfil de dissolução de Zetia.

**Homogeneização da solução aglutinante com Ezetimibe seguida de granulação por pulverização superior (Batelada Nº: 4759-S 1-094)**

[00231] Para melhorar ainda mais o perfil de dissolução, a solução aglutinante homogeneizada foi incorporada com granulação por pulverização superior usando um processador de leite fluidificado (FBP) em vez de granulador de misturador rápido. Os grânulos foram subsequentemente misturados com excipientes granulares extras e comprimidos em comprimidos. A dissolução no meio de dissolução discriminatório obtido é mostrada na **Tabela 38** e na **Figura 9**.

**Tabela 38: Perfil de Dissolução em Meio de Dissolução Discriminatório**

Tempo(minutos)	% de liberação	
	Zetia (10 mg) (LO15901)	4759-S1-094
0	0	0
15	81,8	82,9
20	84,8	88,4
30	84,6	90,9
45	82,5	93,1

-

[00232] Parâmetros de processo para granulação de Ezetimibe (método de pulverização superior): Os parâmetros de processo listados na Tabela 39 foram empregados para granulação de Ezetimibe:

**Tabela 39: Parâmetros do processo para granulação com Ezetimibe**

Batch No: 4759-S1-094		Batch
Sr. No.	Process parameters	Details
1.	<b>Binder solution preparation</b>	
	Homogenization time	30 minutes
2.	<b>Granulation process</b>	
	Product bed temperature	30-45° C
3.	<b>Drying</b>	
	Product bed temperature	45-60° C
	LOD of dried granules	1.73% (NMT 2% at 105°)
	Sifting of dried granules	#30 mesh sieve

2000 comprimidos - Batelada N° - Parâmetros de processo - detalhes -  
 preparação de solução de aglutinante - tempo de homogeneização - 30 minutos-  
 Processo de granulação - temperatura de leito do produto - secagem  
 - LOD de grânulos secos- peneiramento de grânulos secos  
 - peneira de malha #30

[00233] Duas bateladas de reprodutibilidade (batelada nº: 4759-S1-104 e 4759-S1-106) foram fabricadas usando o mesmo conjunto de parâmetros. Os perfis de dissolução obtidos nos ensaios de reprodutibilidade são mostrados na Tabela 40 e o perfil de dissolução comparativo é mostrado na **Figura 10**

**Tabela 40: Perfil de dissolução para ensaios de reestruturação de processos**

Tempo(minutos)	Zetia (10 mg) (LO15901)	4759-S1-094	4759-S1-104	4759-S1-106
0	0	0	0	0
15	81,8	78,4	80,4	71,9
30	84,8	83,7	85,0	84,6
45	84,6	86,0	87,4	90,0
60	82,5	88,1	88,9	93,8

[00234] As bateladas reproduzidas mostraram perfis de liberação

similares às bateladas prévias e do produto de referência. O processo pode ser considerado reproduzível em escala de laboratório. Estudo de desenvolvimento de formulação # 4: seleção do sistema de revestimento

[00235] Durante os estudos de compatibilidade com excipiente de fármaco, Opadry white 85F 18422 foi constatado ser incompatível com Ezetimibe. Esta observação foi confirmada durante os estudos de estabilidade de comprimidos revestidos com Opadry white. O perfil do ensaio e da impureza são apresentados na **Tabela 41**.

**Tabela 41: Perfil de Ensaio e Impureza em Condição de Estabilização**

Batch No	Condition	Specified Impurities (EZT)		Single max unspecified impurities	Total impurities	Assay (%)	
		Cyclic Ether	EZT 21 (Keto impurity)			EZT	Bempedaic acid
	Initial	0.02	0.05	BLOQ	0.07	100.0	100.1
4490-S1-047	IM 40°C / 75% RH	0.11	0.04	BLOQ	0.15	96.6	99.1
ND-Not detected, BLOQ- Below limit of quantitation							

- batelada N° - Condição - impurezas especificadas - impurezas não especificadas máximas únicas - impurezas totais  
 - ensaio - ácido bempedoico - inicial  
 - ND- não detectado, BLOQ- limite inferior de quantificação

[00236] Opadry White (85F 18422) é um sistema de revestimento à base de álcool polivinílico (PVA) com polietilenoglicol (PEG) empregado como plastificante. O aumento da impureza do éter cíclico foi atribuído a qualquer um desses materiais. Portanto, os seguintes sistemas de revestimento Opadry foram estudados para compatibilidade com Ezetimibe. Para validar os resultados, os comprimidos foram revestidos com esses sistemas Opadry e submetidos a um estudo de tensão.

[00237] PVA e PEG contendo Sistema Opadry (Opadry White 88 Al 80040)

[00238] Opadry White livre de PEG à base de PVA (Opadry White AMB II 88 AI 80040)

[00239] Opadry White com base em HPMC, livre de PVA e PEG (Opadry White 03K58821).

[00240] O perfil de impureza pós-exposição por uma semana a 600°C em um recipiente aberto foi empregado como resposta para avaliação comparativa. Os resultados são fornecidos na **Tabela 42**.

**Tabela 42: Perfil de impureza do ácido bempedoico e de Ezetimibe com diferentes sistemas Opadry**

Name of Opadry	Opadry White 85F18422	Opadry AMB II 88A180040 White	Opadry White 03K58821			
	PVA and PEG based Opadry	PVA (w/o PEG) based Opadry	HPMC based Opadry			
Sample	Condition	Impurity profile				
		EZT cyclic ether	RRS isomer	EZT 21 (Keto impurity)	SMUI	Total impurities
Ezetimibe + Bempedoic acid + Opadry white (85F18422)	Initial	ND	ND	0.03	ND	0.03
	2W 60° C closed	9.05	ND	0.13	1.38	11.06
	4W 40° C / 75% RH Closed	6.27	ND	0.08	0.11	0.29
Ezetimibe + Bempedoic acid + Opadry White AMB II 88A180040	Initial	0.01	ND	0.03	0.02	0.07
	2W 60° C closed	0.02	ND	0.04	0.02	0.14
	4W 40° C / 75% RH Closed	0.03	ND	0.04	0.02	0.11
Ezetimibe + Bempedoic acid + Opadry White AMB II 03K58821	Initial	ND	ND	0.04	0.02	0.08
	2W 60° C closed	ND	ND	0.04	0.02	0.08
	4W 40° C / 75% RH Closed	ND	ND	0.05	0.03	0.10

- Nome de Opadry - Amostra - ezetimibe + ácido bempedoico  
 - PVA e PEG com base em Opadry - condição - inicial -  
 fechado - éter cíclico - isômero - impureza - impurezas  
 totais

[00241] Dados de estabilidade acelerada:

[00242] Os dados de estabilidade de tensão de comprimidos prensados revestidos com sistema Opadry diferente a 60°C por 1 semana são apresentados na Tabela 43.

**Tabela 43: Dados de estabilidade de tensão de comprimidos revestidos com diferentes sistemas Opadry a 60°C**

Impurity	4490-S1-030 (Opadry white 88A180040)	4490-S1-052A (Coated with AMB II 88A180040 White)	4490-S1-052B (Opadry White 03K58821)
EZT (Cyclic ether impurity)	0.61	0.02	0.01
EZT (Keto impurity)	0.07	0.04	0.04

Single max unspecified impurity	0.06	BLOQ	BLOQ
Total impurities	0.74	0.06	0.04

- Impureza - impureza de éter cíclico - impureza não especificada máxima única - impurezas totais

[00243] O estudo confirmou observações prévias de instabilidade de fármaco com Opadry White 88 Al 80040. Os sistemas Opadry alternativos, Opadry White AMB II 88 Al 80040 e Opadry White 03K58821, foram considerados compatíveis com as APIs, como refletido pelo nível de impureza do éter cíclico de Ezetimibe. Estes resultados foram confirmados durante os estudos de estabilidade de tensão na formulação de comprimidos revestidos. Entre os dois sistemas Opadry; Opadry White foi AMB II 88 Al 80040 selecionado por não conter o polietilenoglicol e exibir processabilidade relativamente superior.

### 6.2.3 Avaliação de risco atualizada dos atributos das substâncias farmacológicas 6.2.3

[00244] A Tabela 44 e a Tabela 45 resumem a avaliação de risco atualizada dos atributos da substância farmacológica do ácido bempedoico e Ezetimibe.

**Tabela 44: Avaliação de risco atualizada de ácido bempedoico e justificativa dos atributos das substâncias de fármaco**

Drug substance attributes	Drug Products CQAs	Updated risk	Justification
Particle Size Distribution	Dissolution	Low*	The impact of change in particle size of the drug substance upon the dissolution profile is known (dissolution study with coarser and fine grade API). Control of the drug substance particle size is critical. The risk was reduced from medium to low.
Solubility	Dissolution	Low*	Bempedoic acid shows pH dependent dissolution profile. Solubility increases at higher pH. In QC media (phosphate buffer pH 6.8) formulation shows comparable release profile with reference product. The risk was reduced from medium to low.
Flow Properties	Assay	Low*	Granulation process improves the flow of bempedoic acid which reduces the risk related to the assay and content uniformity during processing. The risk was reduced from medium to low.
	Content		
Total impurity	Degradation product	Low*	Controlled impurity level in API & also no unspecified impurity generated in the formulation. The risk was reduced from medium to low.

(1) Para validação com várias bateladas de API

- Atributos de substância de fármaco - Distribuição de tamanho de partícula
- Solubilidade - Propriedades de fluxo - Impureza total - Produtos de fármaco - Dissolução - Ensaio-teor
- produto de degradação - risco atualizado - baixo - Justificativa
- O impacto de mudança em tamanho de partícula da substância de fármaco sob o perfil de dissolução é conhecido (estudo de dissolução com mais grosso e API de grau fino). Controle do tamanho de partícula de substância de fármaco é crítico. O risco foi reduzido de médio para baixo
- ácido bempedoico mostrou perfil de dissolução dependente de pH. Solubilidade aumenta em pH maior. Em formulação de meio de QC (tampão de fosfato pH 6,8) mostra perfil de liberação comparável com produto de referência. O risco foi reduzido de médio para baixo
- Processo de granulação melhora o fluxo de ácido bempedoico que reduz o risco relacionado ao ensaio e uniformidade de conteúdo durante processamento. O risco foi reduzido de médio para baixo
- Nível de impureza controlado em API & da mesma forma nenhuma impureza não especificada gerada na formulação. O risco foi reduzido de médio para baixo.

**Tabela 45: Avaliação de risco e justificção atualizadas de Ezetimibe e justificção dos atributos da substância de fármaco**

Drug substance attributes	Drug Products CQAs	Updated risk	Justification
Particle Size Distribution (PSD)	Assay	Low*	Using top spray wet granulation gave size enlargement and improved flow significantly with satisfactory assay & CU. The risk was reduced from medium to low.
	CU		
	Dissolution		Micronized API was selected from TEVA. Homogenization was adapted to improve dissolution of ezetimibe. The risk was reduced from high to low.
Solubility	Dissolution	Low*	2.0 mg SLS per tablet was used with homogenization prior to top spray granulation process. The risk was reduced from medium to low.
Chemical Stability	Degradation product	Low*	Impurity levels are controlled in API & taken necessary precaution during formulation to reduce the level of degradation. The risk was reduced from medium to low.
Flow Properties	Assay	Low*	Wet granulation approach improves the flow with satisfactory assay and CU. The risk was reduced from medium to low.
	CU		
Process impurity	Degradation product	Low*	Process impurity of drug substance was controlled in API and selected compatible excipients in the formulation to reduce the degradation. Also monitored during stability. The risk is reduced from medium to low.

(2) Para validação com várias bateladas de API

- Atributos de substância de fármaco - Distribuição de tamanho de partícula - Solubilidade - estabilidade química - propriedades de fluxo - impureza do processo - produtos de fármaco - ensaio - dissolução - produto de degradação - risco atualizado - baixo - Uso da granulação úmida de spray superior produziu alargamento de tamanho e melhorou fluxo significativamente com ensaio satisfatório & CU. O risco foi reduzido de médio para baixo.
- API micronizado foi selecionado a partir de TEVA. Homogeneização foi adaptada para melhorar dissolução de ezetimibe. O risco foi reduzido de alto para baixo.
- 2,0 mg de SLS por comprimido foi usado com homogeneização antes do processo de granulação de spray superior. O risco foi reduzido de médio para baixo.
- Níveis de impureza são controlados em API & empregou precaução necessária durante formulação para reduzir o nível de degradação. O risco foi reduzido de médio para baixo.
- Abordagem de granulação úmida melhora o fluxo com ensaio satisfatório e CU. O risco foi reduzido de médio para baixo.
- Impureza de processo de substância de fármaco foi controlado em API e excipientes compatíveis selecionados na formulação para reduzir a degradação. Da mesma forma monitorado durante estabilidade. O risco foi reduzido de médio para baixo.

6.2.4 Avaliação de risco atualizada dos componentes da formulação:

[00245] Faixas aceitáveis para as variáveis de formulação de alto risco foram estabelecidas e foram incluídas na estratégia de controle. Com base nos resultados dos estudos de desenvolvimento da formulação, a avaliação de risco das variáveis da formulação foi atualizada na Tabela 46.

**Tabela 46: Avaliação e justificativa atualizadas do risco de formulação**

Drug substance attributes	Drug Products COAs	Updated risk	Justification
Ezetimibe granules (Surfactant concentration)	Dissolution	Low*	From the reverse engineering of Zetia, the selected concentration of SLS, 2.0mg/tablets, showed satisfactory dissolution. The risk was reduced from high to low.
Ezetimibe granules	Dissolution	Low*	From the trials with varying concentration of binder, the selected concentration of
(Binder concentration)			povidone, 1.0mg/tablets, shows satisfactory dissolution. The risk was reduced from medium to low.
Coating system	Degradation product	Low*	From the compatibility study, the selected PEG free Opadry system Opadry AMB II 88A180040 White shows significantly lower degradation as compared to Opadry with PEG. The risk was reduced from medium to low.

- (1) Para validação com várias bateladas de API
- atributos de substância de fármaco - grânulos de ezetimibe (concentração de tensoativo) - grânulos de ezetimibe (concentração de aglutinante)
  - sistema de revestimento - Produtos de fármaco - Dissolução - produto de degradação - risco atualizado - baixo
  - A partir da engenharia reversa de Zetia, a concentração selecionada de SLS, 2,0 mg/comprimidos, mostrou dissolução satisfatória. O risco foi reduzido de alto para baixo.
  - A partir de tentativas clínicas com concentração variada de aglutinante, a concentração selecionada de povidona, 1,0 mg/comprimidos, mostrou dissolução satisfatória. O risco foi reduzido de médio para baixo.
  - A partir do estudo de compatibilidade, o sistema de PEG free Oprady system Oprady AMB II 88A180040 White selecionado mostrou degradação inferior significante quando comparado a Oprady com PEG. O risco foi reduzido de médio para baixo

### **6.3 Desenvolvimento do processo de fabricação**

[00246] Duas abordagens foram utilizadas para a fabricação de comprimidos FDC: uma monocamada e uma de duas camadas. Bateladas produzidas quando colocadas em um estudo de estabilidade.

[00247] O processo de monocamada incluiu a fabricação de grânulos de Ezetimibe e ácido bempedoico separadamente, misturando-os e comprimindo em um comprimido de camada única. O comprimido foi em seguida revestido.

[00248] A abordagem em duas camadas envolveu a mistura de grânulos de ácido bempedoico com excipientes extra-granulares e a mistura de grânulos de Ezetimibe com excipientes extragranulares. As duas misturas lubrificadas foram comprimidas em um comprimido de FDC de duas camadas, uma camada compreendendo ácido bempedoico e a outra compreendendo Ezetimibe. Os comprimidos de FDC de duas camadas foram em seguida revestidos.

#### **6.3.1 Comprimido de monocamada FDC:**

[00249] A Tabela 47 fornece a composição do comprimido de monocamada.

**Tabela 47: Detalhes da composição da formulação Otimizada para o produto de Monocamada de FDC**

Ingredients	mg/unit
<b>Ezetimibe granulation (Batch no: 4759-S1-094 (Batch size: 2000 units))</b>	
Ezetimibe	10.00
Lactose monohydrate (Pharmatose® 200M)	50.00
Microcrystalline cellulose (Avicel® PH-102)	11.00
Sodium starch glycolate (Primojel®)	6.00
Kollidone® 30 (povidone K30)	1.00
Sodium lauryl sulfate (Kolliphor® SLS Fine)	2.00
Purified water	q.s.
<b>Total weight of granules</b>	<b>80.00</b>
<b>Bempedoic acid granulation (Batch no: 4490-S1-093) (Batch size: 2000 units)</b>	
Bempedoic acid	180.00
Colloidal silicon dioxide (Aerosil® 200P)	3.50

Ingredients	mg/unit
Microcrystalline cellulose (Avicel® PH-102)	9.80
Hydroxypropyl cellulose (HPC-L)	12.00
<b>Total weight of bempedoic acid granules</b>	<b>205.10</b>
<b>Extra granular excipients (Batch no: 4490-S1-096) (Batch size: 1000 units)</b>	
Ezetimibe granules	80.00
Bempedoic acid granules	205.1
Sodium starch glycolate (Primojel®)	21.00
Lactose monohydrate (Pharmatose® 200M)	25.00
Microcrystalline cellulose (Avicel® PH-102)	40.00
Colloidal silicon dioxide (Aerosil® 200P)	0.50
Magnesium stearate	4.00
<b>Total weight of core tablets</b>	<b>375.60</b>
Opadry ABMII white 88A180040	9.40
<b>Weight of coated tablet</b>	<b>385.00</b>

- Ingredientes - mg/unidade - granulação de ezetimibe (batelada nº: 4759-S1-094 (tamanho de batelada: 2000 unidades) - ezetimibe - monidrato de lactose - celulose microcristalina - glicolato de amido de sódio - lauril sulfato de sódio - água purificada - peso total de grânulos - granulação de ácido bempedoico (batelada nº: 4490-S1-093) (tamanho de batelada: 2000 unidades) - ácido bempedoico - dióxido de silício coloidal - celulose microcristalina - hidroxipropil celulose - peso total de grânulos de ácido bempedoico - Excipientes extra granulares - grânulos de ezetimibe - grânulos de ácido bempedoico - glicolato de amido de sódio - monidrato de lactose - celulose microcristalina - dióxido de silício coloidal - estearato de magnésio - peso total de comprimidos de núcleo - peso de comprimido revestido

[00250] O processo de fabricação de comprimidos de monocamada FDC é mostrado na Figura 11.

### 6.3.2 Comprimido de duas camadas FDC

[00251] A composição da formulação final do comprimido de duas camadas é apresentada na Tabela 48.

**Tabela 48: Composição do produto de Duas Camadas FDC**

Ingredients	mg/unit
<b>Ezetimibe granulation (Batch no: 4759-SI-104 (Batch size: 2000 units))</b>	
Ezetimibe	10.00
Lactose monohydrate (Pharmatose® 200M)	50.00
Microcrystalline cellulose (Avicel® PH-102)	11.00
Sodium starch glycolate (Primojel®)	6.00
Kollidone® 30 (povidone K30)	1.00
Sodium lauryl sulfate (Kolliphor® SLS)	2.00
Microcrystalline cellulose (Avicel® PH-102)	9.00
Magnesium stearate	1.00
Purified water	q.s.
<b>Total weight of lubricated blend</b>	<b>90.00</b>
<b>Bempedoic acid granulation (Batch no: 4759-SI-101) (Batch size: 2000 units)</b>	
Bempedoic acid	180.00

<b>Ingredients</b>	<b>mg/unit</b>
Colloidal silicon dioxide (Aerosil® 200P)	3.50
Microcrystalline cellulose (Avicel® PH-102)	09.60
Hydroxypropyl cellulose (HPC-L)	12.00
Sodium starch glycolate (Primojel®)	21.00
Lactose monohydrate (Pharmatose® 200M)	25.00
Microcrystalline cellulose (Avicel® PH-102)	31.00
Colloidal silicon dioxide (Aerosil® 200P)	0.50
Magnesium stearate	3.00
<b>Total weight of lubricated blend</b>	<b>285.6</b>
<b>Component of Bilayer compression: (Batch no: 4759-S1-111) (Batch size: 1000 units)</b>	
Ezetimibe lubricated blend	90.00
Bempedoic acid lubricated blend	285.6
<b>Total weight of core tablets</b>	<b>375.60</b>
Opadry ABMII white 88A180040	9.40
<b>Weight of coated tablet</b>	<b>385.00</b>

- Ingredientes - mg/unidade
- granulação de ezetimibe (batelada nº: 4759-S1-104 (tamanho de batelada: 2000 unidades) - ezetimibe - monidrato de lactose - celulose microcristalina
- glicolato de amido de sódio - lauril sulfato de sódio - celulose microcristalina
- estearato de magnésio - água purificada - peso total de mistura lubrificada - granulação de ácido bempedoico (batelada nº: 4759-S1-101) (tamanho de batelada: 2000 unidades) - ácido bempedoico - dióxido de silício coloidal - celulose microcristalina - hidroxipropil celulose - glicolato de amido de sódio - monidrato de lactose - celulose microcristalina - dióxido de silício coloidal - estearato de magnésio - peso total de mistura lubrificada - mistura lubrificada de ezetimibe
- mistura lubrificada de ácido bempedoico - peso total de comprimidos de núcleo
- peso de comprimido revestido

[00252] O processo de fabricação de comprimidos de camada dupla FDC é representado na Figura 12.

[00253] Parâmetros físicos de comprimidos prensados. Tabela 49 inclui os parâmetros de compactação para ambas as variantes do comprimido:

**Tabela 49: Parâmetros de compressão dos comprimidos de FDC**

<b>Batch Number</b>	<b>FDC-Monolayer tablet 4490-S1-096</b>	<b>FDC-Bilayer tablet 4759-S1-111</b>
Individual tablet weight (mg)	368 – 380	373 – 380
Hardness (N)	80 – 90	80 – 110
Thickness (mm)	4,50 – 4,55	4,31 – 4,38
Friability (%)	0,20	0,18
Disintegration time (min)	2 to 4 minutes	3 to 5 minutes

- Batelada número - Peso de comprimido individual - dureza
- espessura - friabilidade - tempo de desintegração (minutos)
- comprimido de monocamada - comprimido de duas camadas

[00254] Observações: Parâmetros físicos da mistura lubrificada e dos comprimidos de compressão foram considerados satisfatórios para ambas as variantes. Os parâmetros de revestimento foram considerados satisfatórios.

[00255] Dissolução de formulações de FDC em meio de dissolução discriminatório: Perfil de dissolução para Ezetimibe em meio de dissolução discriminatório: Perfil de dissolução comparativo de Ezetimibe de ambas as variantes do produto FDC vs. Zetia (10 mg) + ácido bempedoico (180 mg) é mostrado na Tabela 50 e Figura 13. Tabela 50: Liberação de Ezetimibe da FDC de monocamada e duas camadas em meios discriminatórios

**Tabela 50: Liberação de Ezetimibe de FDC de monocamada e duas camadas em meios discriminatórios**

<b>Dissolution comparison with Zetia (10 mg)</b>			
<b>Dissolution condition: 0.1% SLS in 0.05M acetate buffer, pH 4.5 USP Apparatus -II, 50 rpm, 900mL</b>			
<b>Product</b>	<b>Zetia (10 mg) + Bempedoic acid (180 mg) (Reference Product)</b>	<b>FDC Product</b>	
<b>Batch/Lot No.</b>	L015901+N460335	<b>FDC-Monolayer Tablet 4759-S1-096</b>	<b>FDC-Bilayer Tablet 4759-S1-111</b>
15	74.7	67.5	65.5
30	75.6	70.5	68.4
45	74.6	71.7	70.0
60	74.3	73.1	71.2

- Comparação de dissolução com Zetia - Condição de dissolução  
 - tampão de acetato - Aparelho - Produto - Batelada/lote nº - ácido  
 bempedoico - comprimido de monocamada - comprimido de duas camadas

[00256] Conclusão: As dissoluções dos comprimidos FDC de monocamada e duas camadas foram comparáveis à dissolução de Zetia (10 mg) (ezetimibe) + ácido bempedoico (180 mg) (produto de referência).

[00257] Perfil de dissolução para ácido bempedoico em meio de dissolução discriminatório:

[00258] O meio de liberação de QC, tampão de fosfato, pH 6,8, exibiu despejo de dose (quase acima de 90% em 15 minutos). Com base na otimização da concentração de tensoativo (0,1% a 0,45%) e volume de dissolução (500 mL a 1000 mL), SLS 0,45% em tampão de acetato, pH 4,5, 1000 mL, 50 rpm, pá (USP App-II) produziu perfil de liberação gradual em comparação com meio de QC.

[00259] A Tabela 51 e a Figura 14 mostram perfis de dissolução comparativos do ácido bempedoico de ambas as variáveis do produto FDC vs Zetia (10 mg) + ácido bempedoico (180 mg) (produto de referência).

**Tabela 51: Perfil de dissolução do ácido bempedoico no meio de dissolução do discriminatório**

<b>Dissolution comparison for BEMPEDOIC ACID</b>			
<b>Dissolution condition: 0.45% SLS in acetate buffer, pH 4.5, 1000 mL, 50 rpm, paddle (USP App-II)</b>			
<b>Product</b>	<b>Zetia (10 mg) + Bempedoic acid (180 mg) (Reference Product)</b>	<b>FDC Product</b>	
<b>Batch No.</b>	L015901+N460335	Monolayer (4759-S1-096)	Bilayer (4759-S1-111)
<b>Time (min.)</b>	<b>% Drug Release (Bempedoic acid)</b>		
15	58.8	48.9	45.4
30	73.9	61.2	61.1
45	82.2	67.8	70.4
60	87.5	72.9	76.5
90	93.1	80.4	85.1
120	94.7	84.2	90.9

- Comparação de dissolução para ácido bempedoico
- condição de dissolução - tampão de acetato - pá - Produto
- Batelada nº - tempo (minutos) - ácido bempedoico
- Produto de Referência - Monocamada - duas camadas
- % de liberação de fármaco (ácido bempedoico)

[00260] O % de liberação de fármaco do ÁCIDO BEMPEDOICO de ambas as variantes do FDC exibe perfis de liberação comparáveis ao produto de referência.

[00261] Perfil de dissolução do produto protótipo FDC (componente Ezetimibe) em meio de dissolução QC:

[00262] O perfil de dissolução do produto de teste de FDC (componente de Ezetimibe) em meio de QC é apresentado na Tabela 52, Tabela 53, Figura 15 e Figura 16.

**Tabela 52: Perfil de dissolução do componente Ezetimibe do comprimido de monocamada FDC (batelada Nº: 4759-S1-096)**

<b>Dissolution condition</b> 0.45% SLS in acetate buffer, pH 4.5, USP Apparatus -II, 50 rpm, 500 mL		
<b>Product</b>	Zetia (10 mg)	Prototype Product
<b>Batch No.</b>	L015901	4759-S1-096
<b>Time (min.)</b>	% Drug Release (ezetimibe)	
10	88.4	81.5
20	93.2	91.5
30	93.7	93.5
45	93.5	94.4

- Condição de dissolução - tampão de acetato - Aparelho -
- Produto - Batelada nº - Produto protótipo - tempo (minutos)
- % de liberação de fármaco (ezetimibe)

**Tabela 53: Perfil de dissolução do componente Ezetimibe do comprimido de FDC de duas camadas (Batelada no: 4759-S1-111)**

<b>Dissolution condition</b> 0.45% SLS in 0.05M acetate buffer, pH 4.5, USP Apparatus -II, 50 rpm, 500 mL		
<b>Product</b>	Zetia (10 mg)	Prototype Product
<b>Batch No.</b>	L015901	4759-S1-111
<b>Time (min.)</b>	% Drug Release (Ezetimibe)	
10	88.4	96.1
20	93.2	101.0
30	93.7	101.7
45	93.5	102.1

- Condição de dissolução
- tampão de acetato
- Aparelho
- Produto
- Batelada nº
- produto protótipo
- % de liberação de fármaco

[00263] A dissolução de ambas as variantes (monocamada e duas camadas) mostrou dissolução similar ao produto de referência, Zetia (10 mg) em meio de controle de qualidade. Perfil de dissolução do produto de teste FDC (componente de ácido bempedoico) em meios de QC: O perfil de dissolução do produto de teste FDC (componente de ácido bempedoico) é apresentado na Tabela 54, Tabela 55, Figura 17 e Figura 18

**Tabela 54: Perfil de dissolução do componente ácido bempedoico do comprimido de monocamada FDC (batelada nº: 4759-S1-096)**

<b>Dissolution condition</b> 50 mM phosphate buffer, pH 6.8, USP Apparatus -II, 50 rpm, 900 mL		
<b>Product</b>	Bempedoic acid (180 mg) Reference Product	FDC - Monolayer Test product
<b>Batch No.</b>	N460335	4759-S1-096
<b>Time (min.)</b>	% Drug Release (Bempedoic acid)	
10	90.2	80.5
15	99.6	92.5
20	101.6	98.2
30	101.8	102.4
45	102.2	103.7

- Condição de dissolução
- tampão de fosfato
- Aparelho
- Produto
- Batelada nº
- tempo (minutos)
- ácido bempedoico
- produto de referência
- monocamada
- produto teste
- % de liberação de fármaco

**Tabela 55: Perfil de dissolução do componente ácido bempedoico do comprimido de FDC de duas camadas (batelada no: 4759-S1-111)**

<b>Dissolution condition</b> 50 mM phosphate buffer, pH 6.8, USP Apparatus -II, 50 rpm, 900 mL.		
<b>Product</b>	Bempedoic acid (180 mg) Reference Product	BFDC - Bilayer Test product
<b>Batch No.</b>	N460335	4759-S1-111
<b>Time (min.)</b>	% Drug Release (Bempedoic acid)	
10	90.2	72.5
15	99.6	85.1
20	101.6	93.2
30	101.8	99.1
45	102.2	102.4

- Condição de dissolução - tampão de fosfato - Aparelho  
 - Produto - batelada nº - tempo (minutos) - ácido bempedoico  
 - produto de referência - produto de teste de duas camadas  
 - % de liberação de fármaco (ácido bempedoico)

[00264] A dissolução do ácido bempedoico de ambas as variantes mostrou perfis de dissolução similares ao produto de referência no meio de QC.

#### **6.4 Estudo de estabilidade**

[00265] Para carregamento de estabilidade, 30 comprimidos foram empacotados em frascos de 30 cc HDPE com 1 g de bobina de poliéster e vasilha de sorvete de 1g. Os frascos foram selados com tampas de CRC de 28 mm.

##### **6.4.1 Dados de estabilidade da variante de monocamada de FDC:**

[00266] Os dados de estabilidade para os comprimidos de monocamada são fornecidos na Tabela 56.

**Tabela 56: Dados de estabilidade de Comprimidos de Monocamada de FDC (Batelada no: 4759-S1-096)**

Sr. No.	Test	Initial	Condition: 40°/75% RH		
			1M	2M	
01	Physical appearance	White colored, oval shaped film coated tablet debossed "000" on one side and "ABC" on other side	Complies		
02	Disintegration time (min)	2-3 minutes	3-4 minutes	2-3 minutes	
03	Hardness (N)	98-100	100-123	103-112	
04	Water by KF (%w/w)	2.96	2.65	2.45	
05	Assay (%)	Ezetimibe	103.2	104.0	104.9
		Bempedoic acid	103.0	100.0	100.0
06	Impurity	Ezetimibe			
		Cyclic Ether	ND	BLOQ	BLOQ
		EZT 231Keto impurity	BLOQ	BLOQ	0.05
		Single max unspecified impurities	BLOQ	BLOQ	BLOQ
		Total impurities	BLOQ	BLOQ	0.05
		Bempedoic acid	ND	ND	0.06
07	Dissolution	Time (min)			
		For ezetimibe			
		10	83.5	85.8	71.1
		20	93.5	94.0	85.4
		30	93.5	95.8	100.6
USP Apparatus -II, 50 rpm, 900 ml	For bempedoic acid	Time (min)			
		10	84.0	75.3	77.0
		20	100.8	93.4	95.2
		30	100.8	93.4	95.2

Sr. No.	Test	Initial	Condition: 40°/75% RH		
			1M	2M	
01	Physical appearance	White colored, oval shaped film coated tablet debossed "000" on one side and "ABC" on other side	Complies		
02	Disintegration time (min)	2-3 minutes	3-4 minutes	2-3 minutes	
03	Hardness (N)	98-100	100-123	103-112	
04	Water by KF (%w/w)	2.96	2.65	2.45	
05	Assay (%)	Ezetimibe	103.2	104.0	104.9
		Bempedoic acid	103.0	100.0	100.0
06	Impurity	Ezetimibe			
		Cyclic Ether	ND	BLOQ	BLOQ
		EZT 231Keto impurity	BLOQ	BLOQ	0.05
		Single max unspecified impurities	BLOQ	BLOQ	BLOQ
		Total impurities	BLOQ	BLOQ	0.05
		Bempedoic acid	ND	ND	0.06
Apparatus -II, 50 rpm, 900 ml	Dissolution	Time (min)			
		10	104.8	93.3	100.5
		30	106.5	102.2	104.3

BLOQ- Abaixo do limite de quantificação <0,05%, ND- Não detectado

- Teste - Inicial - Condição - Aparência física - Tempo de desintegração- Dureza - Água- Ensaio - Impureza - dissolução- para ezetimibe - tampão de acetato - aparelho - para ácido bempedoico - tampão de fosfato - éter cíclico - impurezas não especificadas máxima únicas - impurezas totais - impureza não especificada - tempo (minutos) - Película em forma oval de cor branca - comprimido revestido gravado "000" em um lado e "ABC" no outro lado - cumpre

[00267] Os dados de estabilidade para o comprimido de duas camadas (variante de duas camadas FDC) são apresentados na Tabela 57. Conclusão: Todos os parâmetros físico-químicos foram considerados satisfatórios e comparáveis aos iniciais em 2 meses sob condições aceleradas. Dissolução em meios de QC foram constatados ser comparáveis (> liberação de 90% em 30 minutos). Menos do que 0,1% de impureza não especificada de ácido bempedoico em 2 meses sob condição acelerada. Perfil de impureza foi constatado estar dentro da especificação em 2 meses sob condições aceleradas de acordo com ICH Q3B (R2) com base na dose diária máxima.

**Tabela 57: Dados de estabilidade do comprimido de duas camadas FDC (batelada: 4759-S1-111)**

Sr. No.	Test	Initial	Condition: 40° C / 75% RH		
			1M	2M	
91	Physical appearance	White colored, oval shaped film coated tablet debossed "000" on one side and "ABC" on other side	Complies		
92	Disintegration time (min)	4-5 minutes	5-6 minutes	2-5 minutes	
93	Hardness (N)	119-122	101-150	136-141%	
94	Water by KF (Wt/w)	2.71	2.61	2.51	
95	Assay (%)	Ezetimibe	99.1	103.8	109.2
		Bempedoic acid	102.8	97.8	97.1
		Laetimibe			
96	Impurity	Cyclic Ether	ND	BLOQ	BLOQ
		UFT 21K (etc. impurity)	BLOQ	BLOQ	0.09
		Single max unspecified impurities	ND	BLOQ	BLOQ
		Total impurities	BLOQ	BLOQ	0.07
		Bempedoic acid			
		Unspecified impurity	ND	ND	0.07
97	Dissolution	Time (min)			
For Ezetimibe: 0.47% SLS in 0.05 M acetate buffer, pH 4.5, USP Apparatus - II, 50 rpm, 300 ml		15	96.1	91.8	93.7
		20	101.0	96.1	98.6
		30	101.7	103.4	98.4
		45	102.1	103.3	99.9
For bempedoic acid: 50mM phosphate buffer, pH 6.8, USP Apparatus - II, 50 rpm, 300 ml		15	72.5	63.3	71.3
		20	93.2	88.4	88.2
		30	99.1	97.5	94.0
		45	102.4	103.0	98.5

BLOQ- Abaixo do limite de quantificação <0,05%, ND- Não detectado

- Teste - Inicial - Condição - Aparência física - Tempo de desintegração- Dureza - Água- Ensaio - Impureza - dissolução- para ezetimibe - tampão de acetato - aparelho - para ácido bempedoico- tampão de fosfato - tampão de fosfato - impurezas não especificadas máxima únicas - impurezas totais - impureza não especificada - tempo (minutos) - Película em forma oval de cor branca - comprimido revestido gravado "000" em um lado e "ABC" no outro lado - cumpre

**LISTA DE ABREVIACÕES:**

ACL	ATP citrato liase
MCC	celulose microcristalina
BCS	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
mg	Miligrama
BLOQ	Nível baixo de quantificação
Min	Minuto
cfu	Unidade de formação de colônias
mL	Mililitro
CQA	Atributo de qualidade crítica
MLT	Teste de limite microbiano
CR	Resistente à Criança
mm	Milímetro
CU	Uniformidade de conteúdo
mM	Millimolar
DMF	Arquivo mestre de fármaco
mPa.s	Millipascal.segundo
DMSO	Dimetilsulfóxido
N	Newton
EZT	Ezetimibe
ND	Não detectado
FBP	Processador de leite fluidificado
NDA	Nova aplicação de fármaco
FDC	Combinação de dose fixa
NF	Formulário nacional
g/mol	grama por mole
NMT	Não mais do que
GMP	Boas práticas de fabricação
PDR	Relatório de Desenvolvimento Farmacêutico
HDPE	Polietileno de alta densidade

PEG	Polietileno glicol
HPC-L	hidroxipropilcelulose baixa substituída
PI	Índice de pureza
HPLC	Cromatografia líquida de alto desempenho
PK	Farmacocinético
HPMC	hidroxipropilmetilcelulose
PSD	Tamanho de partícula
hrs	horas
PVA	Álcool polivinílico
ICH	Conferência Internacional em Harmonização
QbD	Qualidade por projeto
IH	Interno
QL	Limite de quantificação
IID:	banco de dados de ingredientes inativos
QTPP	perfil de produto de alvo de qualidade
IR	Libertação imediata
RH	Umidade relativa
LDL-C	Colesterol de lipoproteína de baixa densidade
RLD	Fármaco listado como referência
RMG	Granulador de misturador rápido
TAMC	Contagem Microbiana de Aeróbico Total
RPM	Rotação por minuto
TYMC	Contagem de Levedura Total e Molde
SLS	Lauril sulfato de sódio
USP	Farmacopeia dos Estados Unidos
SSG	Glicolato de amido de sódio
XRD	Difração de raios X

Exemplo 5: ESTUDO ETC 1002 PARA RESOLVER O PROBLEMA DE ADERÊNCIA; Ensaios de laboratório

**Tabela 58: Fórmula**

Ingredients	4490-S1-024	4759-S1-058
	mg/unit	mg/unit
ETC 1002 (Bempezoic acid)	180	180
Colloidal silicon dioxide	-	3
Lactose monohydrate	30	-
Microcrystalline cellulose	56	31
Hydroxypropyl cellulose	12	12
Sodium Starch Glycolate	21	21
Ezetimibe Granules	70	70
colloidal silicon dioxide	1.5	1
Magnesium stearate	4.5	4
Total weight (mg)	375	342.0

- Ingredientes - ácido bempedoico - dióxido de silício coloidal  
 - monidrato de lactose - celulose microcristalina - hidroxipropil  
 celulose - glicolato de amido de sódio - grânulos de ezetimibe -  
 estearato de magnésio - peso total - mg/unidade

[00268] Processo de fabricação para a fórmula I (4490-S 1-024):

[00269] Todos os ingredientes na mistura seca foram copeneirados e granulados com solução aglutinante e os grânulos obtidos foram secos em um secador de leito fluidificado. Os grânulos secos foram misturados com grânulos de Ezetimibe juntamente com celulose microcristalina, glicolato de amido de sódio e lubrificados. Os grânulos foram em seguida comprimidos em comprimidos.

Processo de fabricação para a fórmula II (4759-S1-058):

[00270] ETC 1002 e dióxido de silício coloidal foram copeneirados e misturados. Esta mistura foi em seguida também misturada com celulose microcristalina e solução aglutinante granulada. Os grânulos foram secos e peneirados. Os grânulos secos foram misturados com grânulos de Ezetimibe juntamente com celulose microcristalina, glicolato de amido de sódio e lubrificados. Os grânulos foram em seguida comprimidos em comprimidos.

**Tabela 59: OBSERVAÇÕES:**

Sticking on	Observation	
	formula I	formula II
<b>Punch</b>	Sticking was observed on punch surface	Comparatively less sticking was observed
<b>Turret sticking</b>	Sticking was also seen on turret	
<b>Logo</b>	On ABC and 000 embossing sticking was observed on curve surface of letters	

- aderência - punção - aderência da torre - logotipo - fórmula
- Observação - aderência foi observada na superfície de punção
- aderência foi da mesma forma vista na torre
- Em ABS e 000 aderência de gravação foi observada em superfície curva de letras - Comparativamente menos aderência foi observada [00271] **CONCLUSÃO:** O tratamento de superfície do ETC 1002 com dióxido de silício coloidal reduziu a aderência, o que foi observado durante a compressão com API não tratado.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição granulada, caracterizada pelo fato de que compreende: ácido bempedoico misturado com um lubrificante selecionado a partir do grupo consistindo em: dióxido de silício coloidal, estearil fumarato de sódio e estearato de magnésio.

2. Composição granulada, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição compreende ainda um excipiente farmacologicamente aceitável.

3. Composição granulada, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o lubrificante é dióxido de silício coloidal.

4. Composição granulada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que a composição tem uma densidade aparente de pelo menos 0,25 g/ml e não mais do que 0,55 g/ml.

5. Composição granulada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que a composição tem um Índice de Carr de pelo menos 10 e não mais do que 30.

6. Composição granulada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que os grânulos da composição têm um ângulo de repouso de pelo menos 20° e não mais do que 45°.

7. Composição granulada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o ácido bempedoico está presente em uma quantidade de pelo menos 50% e não mais do que 95% em peso da formulação total.

8. Composição granulada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que a composição compreende ainda hidroxipropilcelulose (HPC-L).

9. Composição granulada, de acordo com qualquer uma

das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que a composição compreende ainda celulose microcristalina.

10. Composição granulada, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que a quantidade de HPC-L é de pelo menos 3%) e não mais do que 10% em peso da formulação total; a quantidade de ácido bempedoico é de pelo menos 50% e não mais do que 95% em peso da formulação total; e a quantidade de celulose microcristalina é de pelo menos 1% e não mais do que 20% em peso da formulação total.

11. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende:

ácido bempedoico misturado com um lubrificante selecionado a partir do grupo consistindo em: dióxido de silício coloidal, estearil fumarato de sódio e estearato de magnésio;

Ezetimibe; e

um excipiente farmacêuticamente aceitável.

12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a composição compreende pelo menos 40% e nem mais do que 95% de ácido bempedoico em peso da composição total e pelo menos 0,5% e não mais do que 20% de ezetimibe em peso da composição total.

13. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11 e 12, caracterizada pelo fato de que a composição compreende ainda um ou mais dentre: estearato de magnésio, hidroxipropil celulose (HPC-L), um composto de pirrolidona, um sacarídeo, um tensoativo aniônico, celulose microcristalina e um amido.

14. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11 e 12, caracterizada pelo fato de que a composição compreende ainda cada uma dentre: estearato de magnésio,

hidroxipropilcelulose (HPC-L), um composto de pirrolidona, um sacarídeo, um tensoativo aniônico, celulose microcristalina e um amido.

15. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 13 e 14, caracterizada pelo fato de que a celulose microcristalina, quando presente, compreende um tamanho de partícula médio de pelo menos 100  $\mu\text{m}$  e compreende um teor de umidade de pelo menos 3% e não mais do que 5% em peso da celulose microcristalina.

16. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 15, caracterizada pelo fato de que o tensoativo aniônico, quando presente, é lauril sulfato de sódio.

17. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 16, caracterizada pelo fato de que o composto de pirrolidona, quando presente, é Povidona.

18. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 17, caracterizada pelo fato de que o sacarídeo, quando presente, é lactose monoidratada.

19. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 18, caracterizada pelo fato de que 1,03% em peso do estearato de magnésio total, quando presente, tem um tamanho de partícula de pelo menos 45  $\mu\text{m}$  e não mais do que 150  $\mu\text{m}$ .

20. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 19, caracterizada pelo fato de que a composição está na forma de um comprimido e compreende ainda um revestimento à base de álcool polivinílico (PVA); e em que o revestimento compreende: álcool polivinílico (PVA), monocaprilcaprato de glicerol tipo 1, lauril sulfato de sódio, dióxido de titânio e talco.

21. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 20, caracterizada pelo fato de que a quantidade de estearato de magnésio está entre 1 mg e 10 mg, a quantidade de hidroxipropilcelulose (HPC-L) está entre 5 mg e 25 mg, a quantidade de composto de pirrolidona está entre 0,5 mg e 5 mg, a quantidade de sacarídeo está entre 50 mg e 100 mg, a quantidade de tensoativo aniônico está entre 0,5 mg e 5 mg, a quantidade de celulose microcristalina está entre 25 mg e 100 mg e a quantidade de glicolato de amido sódico está entre 5 mg e 50 mg.

22. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 21, caracterizada pelo fato de que a quantidade de ácido bempedoico está entre 80 mg e 250 mg; e a quantidade de ezetimibe está entre 5 mg e 25 mg.

23. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 21, caracterizada pelo fato de que a quantidade de ácido bempedoico é de 180 mg e a quantidade de ezetimibe é de 10 mg.

24. Processo de granulação do ácido bempedoico, caracterizado pelo fato de que processo compreende:

misturar a seco: ácido bempedoico, um lubrificante e um excipiente farmacêuticamente aceitável, em que o lubrificante é selecionado a partir do grupo consistindo em: dióxido de silício coloidal, estearil fumarato de sódio e estearato de magnésio;

separadamente misturar uma preparação aquosa de HPC-L;

misturar a mistura seca e preparação aquosa; e  
granular a mistura.

25. Processo, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o processo compreende ainda o uso de um misturador rápido para granular a mistura.

26. Processo, de acordo com a reivindicação 24 e 25,

caracterizado pelo fato de que o processo compreende ainda a secagem da mistura.

27. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 26, caracterizado pelo fato de que o processo compreende ainda a moagem e a peneiração da mistura.

28. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 27, caracterizado pelo fato de que a mistura a seco é realizada por pelo menos quarenta e cinco (45) minutos.

29. Processo, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que a mistura a seco é realizada por não mais de vinte e quatro (24) horas de duração.

30. Comprimido de duas camadas compreendendo ácido bempedoico e ezetimibe, caracterizado pelo fato de que a primeira camada compreende:

Ezetimibe granulado com um excipiente farmacologicamente aceitável;

e em que a segunda camada compreende:

ácido bempedoico granulado com um lubrificante e um excipiente farmacologicamente aceitável, em que o lubrificante é selecionado a partir do grupo consistindo em: dióxido de silício coloidal, estearil fumarato de sódio e estearato de magnésio.

31. Comprimido de duas camadas, de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que o ácido bempedoico é de pelo menos 20% e não mais do que 64% em peso do comprimido total e Ezetimibe é de pelo menos 1% e não mais do que 7%) em peso do comprimido total.

32. Comprimido de duas camadas, de acordo com a reivindicação 30 e 31, caracterizado pelo fato de que a primeira camada é de pelo menos 0,1% e não mais do que 23% em peso do comprimido total e a segunda camada é de pelo menos 0,1% e não

mais do que 74% em peso do comprimido total.

33. Comprimido de duas camadas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 32, caracterizado pelo fato de que a friabilidade do comprimido é de pelo menos 0,01%) e não mais do que 0,1%.

34. Processo de fabricação de um comprimido de monocamada, no qual compreende Ezetimibe e ácido bempedoico, caracterizado pelo fato de que o processo compreende:

granulação de uma composição compreendendo Ezetimibe e granulação de uma composição compreendendo ácido Bempedoico, em que cada composição é granulada separadamente;

misturar as granulações de Ezetimibe e ácido Bempedoico juntas;

comprimir a mistura em uma única camada; e

revestir a única camada.

35. Processo, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que o processo compreende ainda a secagem dos comprimidos.

36. Processo, de acordo com a reivindicação 34 e 35, caracterizado pelo fato de que o revestimento compreende um ou mais dentre: PVA, monocaprilocaprato de glicerol tipo 1, lauril sulfato de sódio, dióxido de titânio e talco.

37. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34 a 36, caracterizado pelo fato de que o revestimento compreende cada um de: PVA, monocaprilocaprato de glicerol tipo 1, lauril sulfato de sódio, dióxido de titânio e talco.

38. Processo de fabricação de um comprimido de duas camadas compreendendo Ezetimibe e ácido bempedoico, caracterizado pelo fato de que o processo compreende:

granulação de uma composição compreendendo Ezetimibe

e granulação de uma composição compreendendo ácido bempedoico, em que cada composição é granulada separadamente;

mistura dos grânulos de Ezetimibe com um excipiente farmacologicamente aceitável;

mistura dos grânulos de ácido bempedoico com um excipiente farmacologicamente aceitável;

comprimir a mistura de Ezetimibe e ácido bempedoico em uma única composição contendo duas (2) camadas separadas; e

revestimento da composição.

39. Processo, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que o processo compreende ainda a secagem dos comprimidos.

40. Processo, de acordo com a reivindicação 38 e 39, caracterizado pelo fato de que a composição do ácido bempedoico inclui dióxido de silício coloidal, estearil fumarato de sódio ou estearato de magnésio.

41. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 40, caracterizado pelo fato de que a composição de Ezetimibe inclui um tensoativo aniônico.

42. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende uma ou mais das composições granuladas ou composições farmacêuticas ou um ou mais comprimidos de acordo com qualquer uma das reivindicações e instruções de uso acima.

43. Kit, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que as instruções de uso recitam um processo ou recitam instruções para misturar uma ou mais composições granuladas ou composições farmacêuticas ou um ou mais comprimidos com uma ou mais composições.

44. Método de tratamento ou redução do risco de doença cardiovascular, caracterizado pelo fato de que o método compreende a

administração de uma composição farmacêutica compreendendo: ácido bempedoico misturado com um lubrificante selecionado a partir do grupo consistindo em: dióxido de silício coloidal, estearil fumarato de sódio e estearato de magnésio; Ezetimibe; e um excipiente farmacêuticamente aceitável a um indivíduo em necessidade do mesmo.

45. Método, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica compreende uma dose fixa de ácido bempedoico e uma dose fixa de ezetimibe.

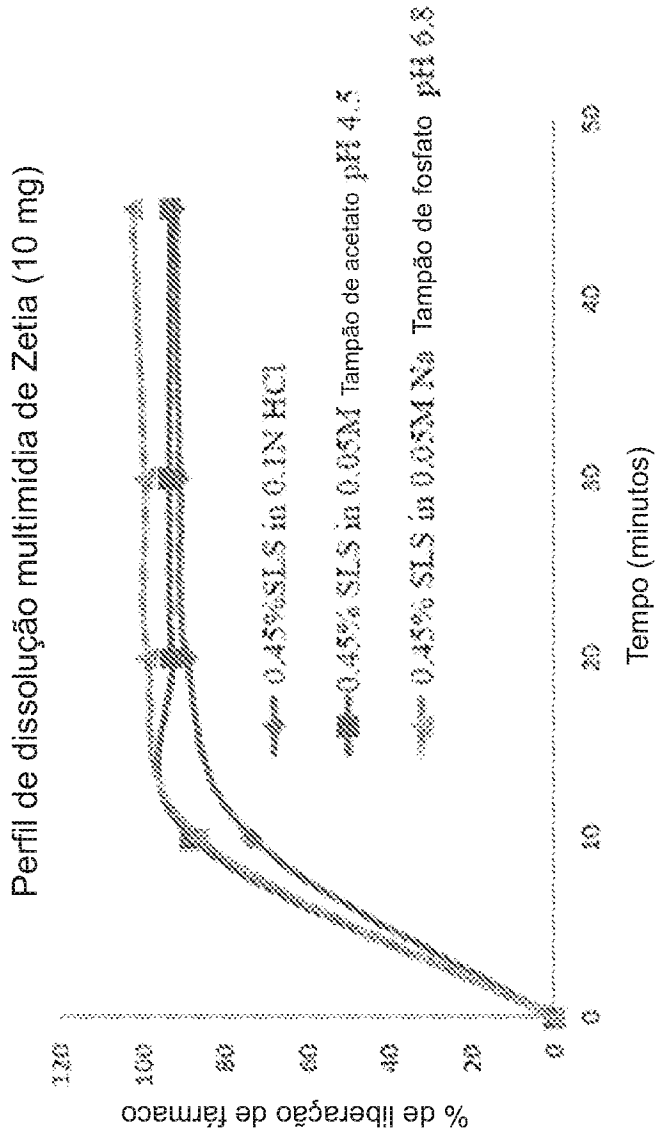


FIG. 1

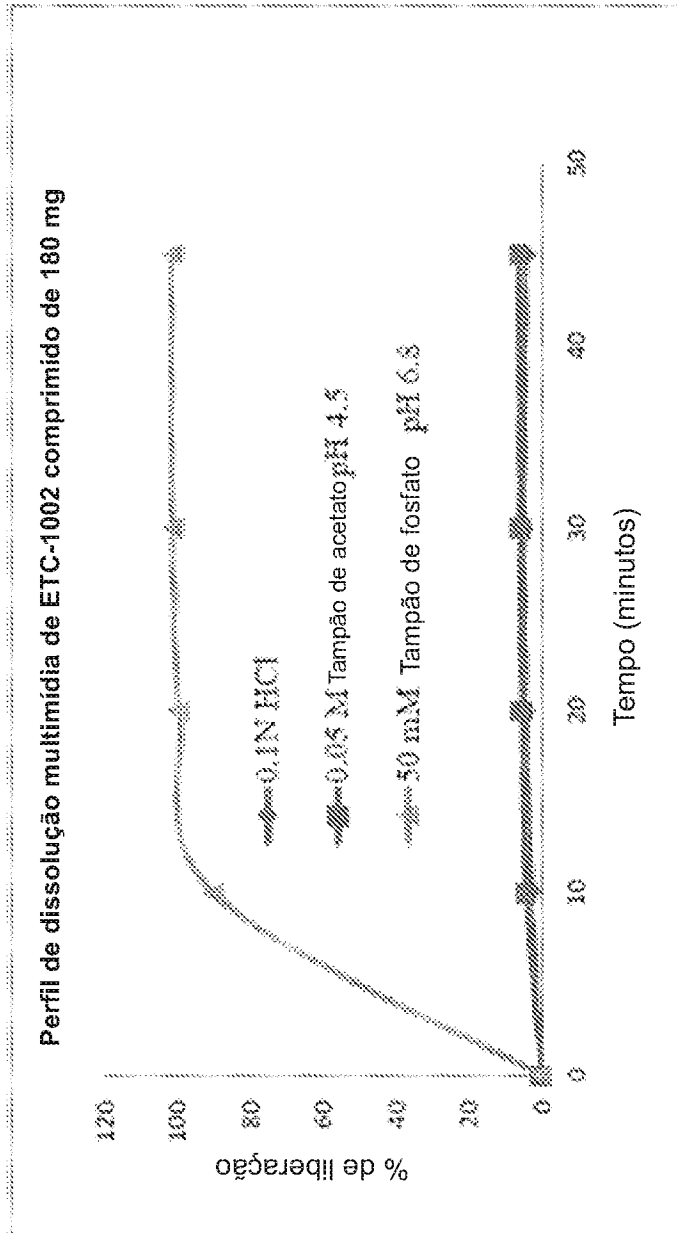


FIG. 2

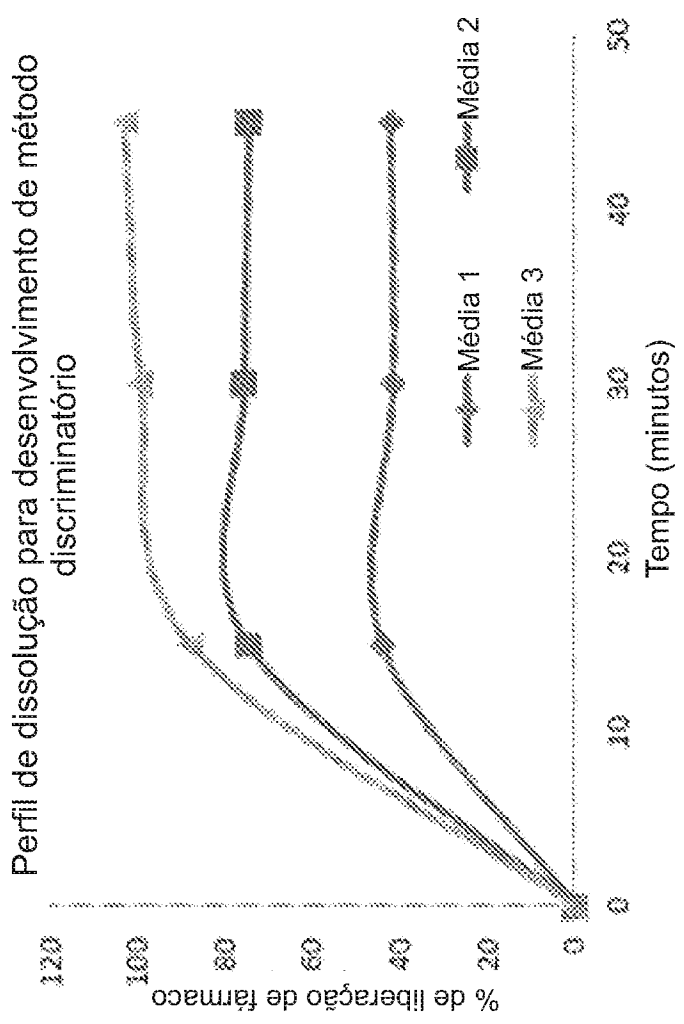


FIG. 3

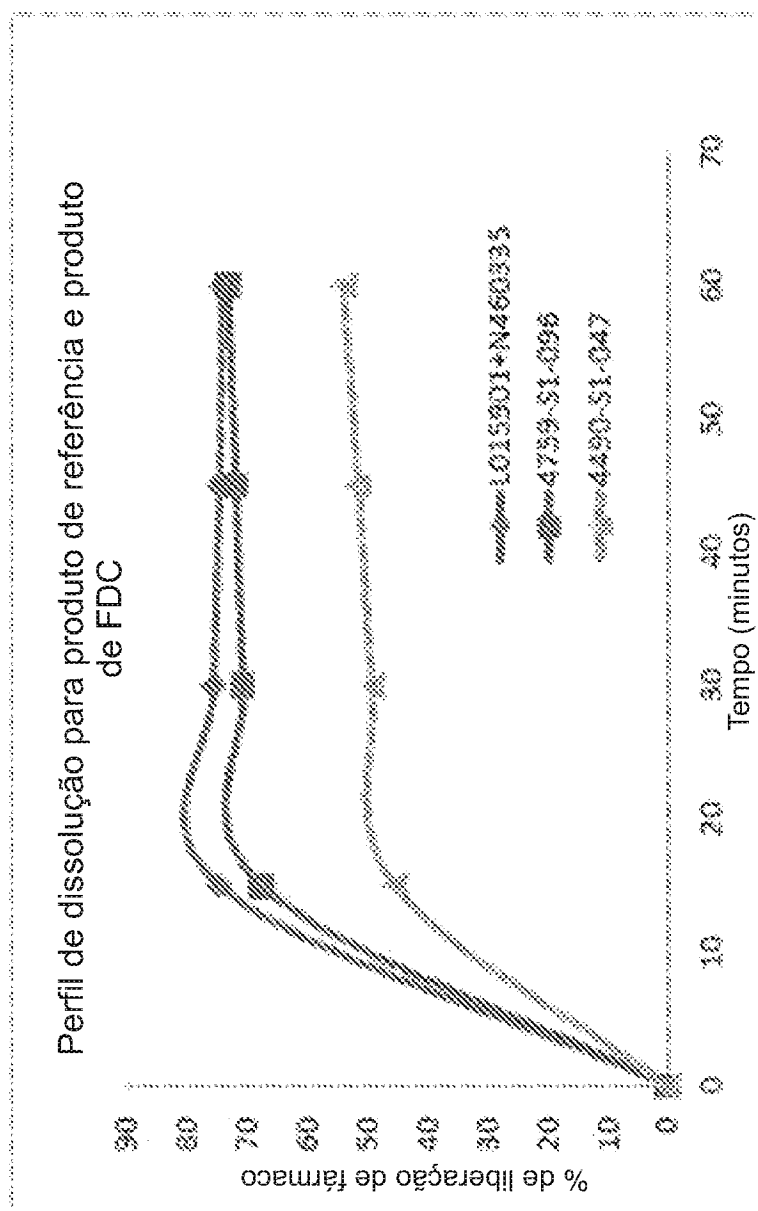


FIG. 4

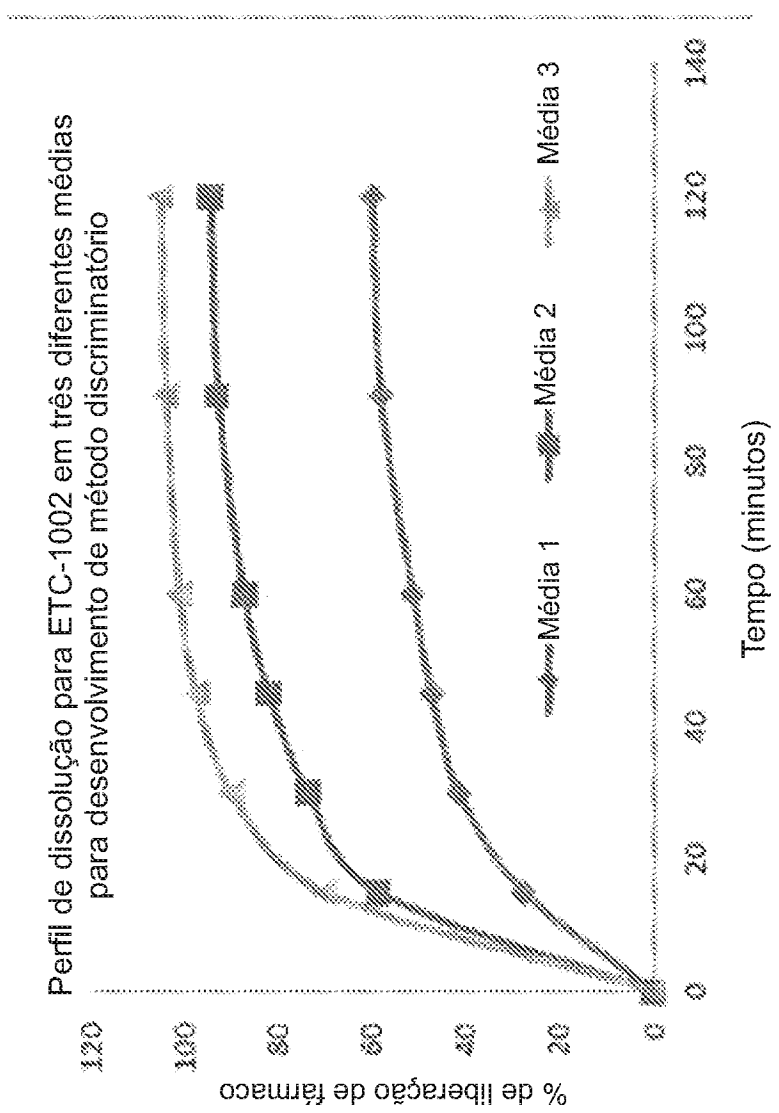


FIG. 5

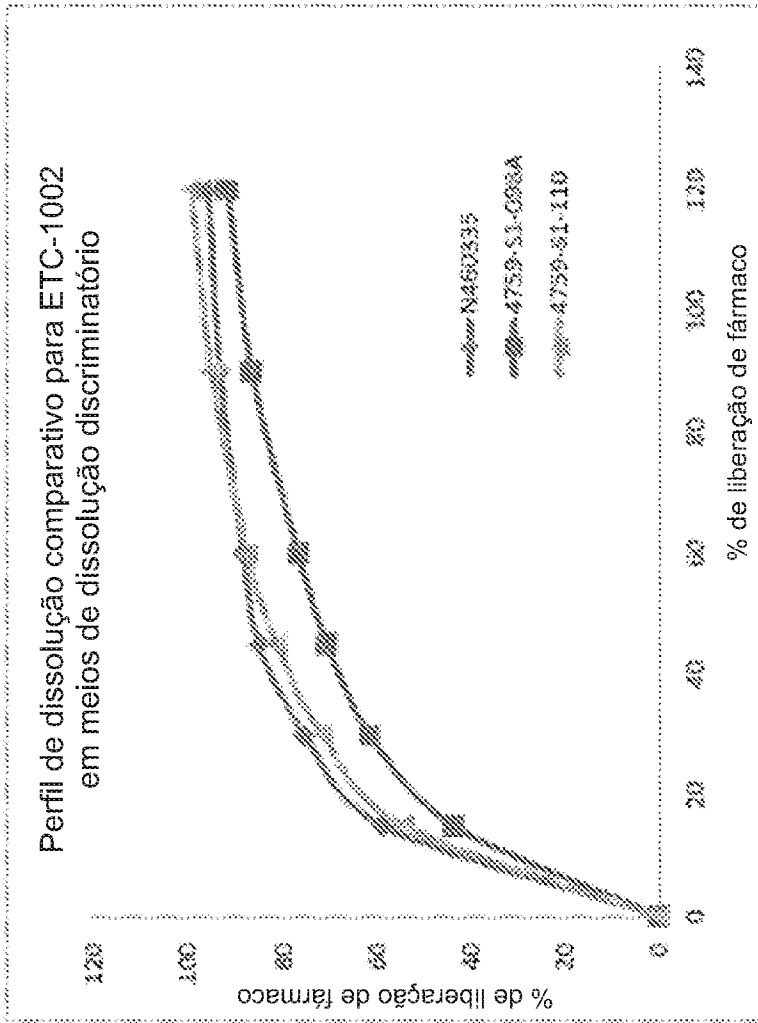


FIG. 6

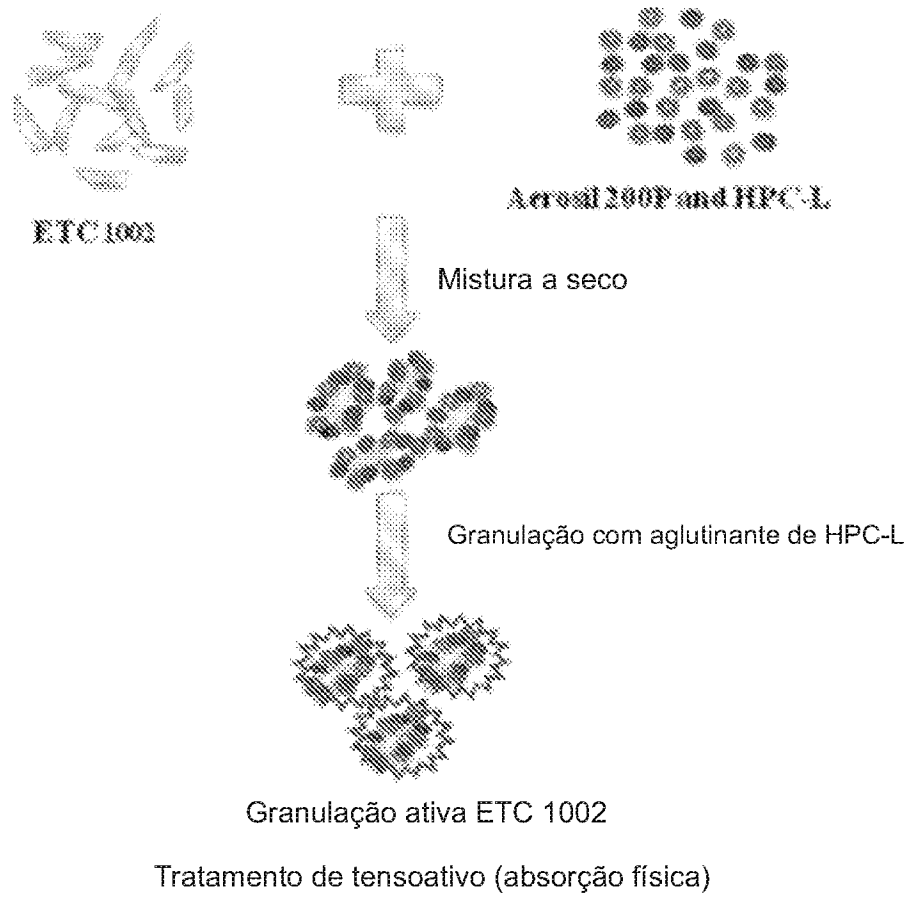


FIG. 7

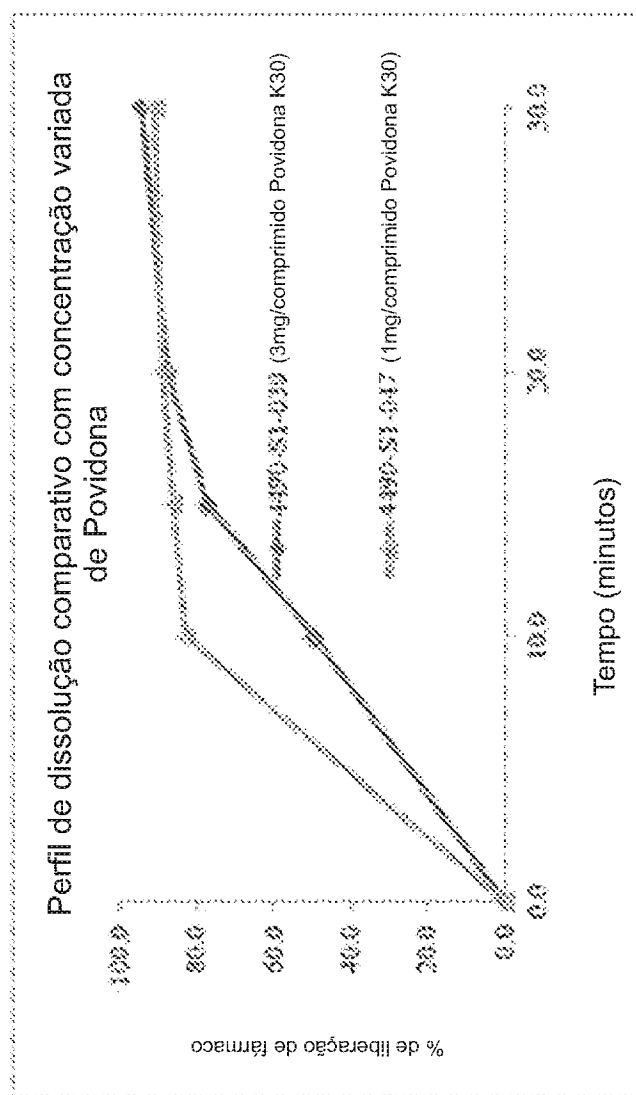


FIG. 8

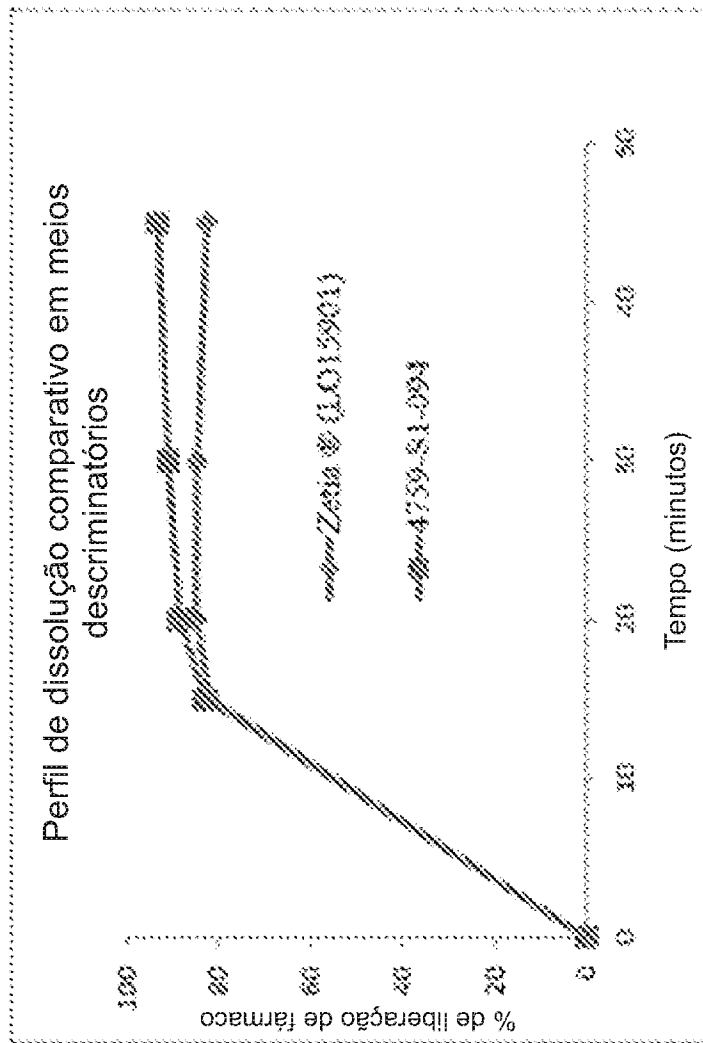


FIG. 9

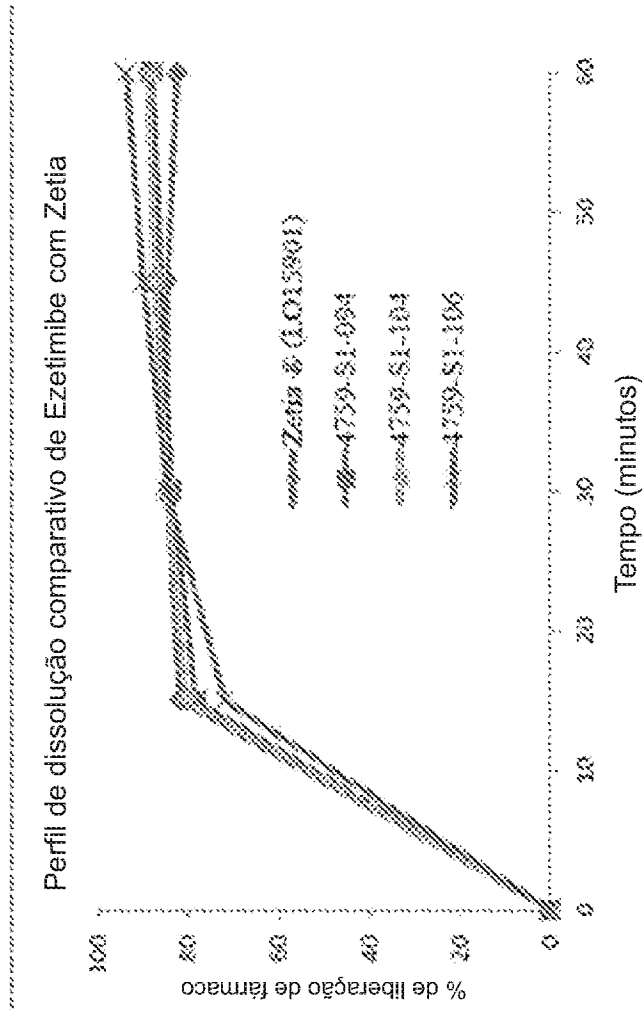


FIG. 10

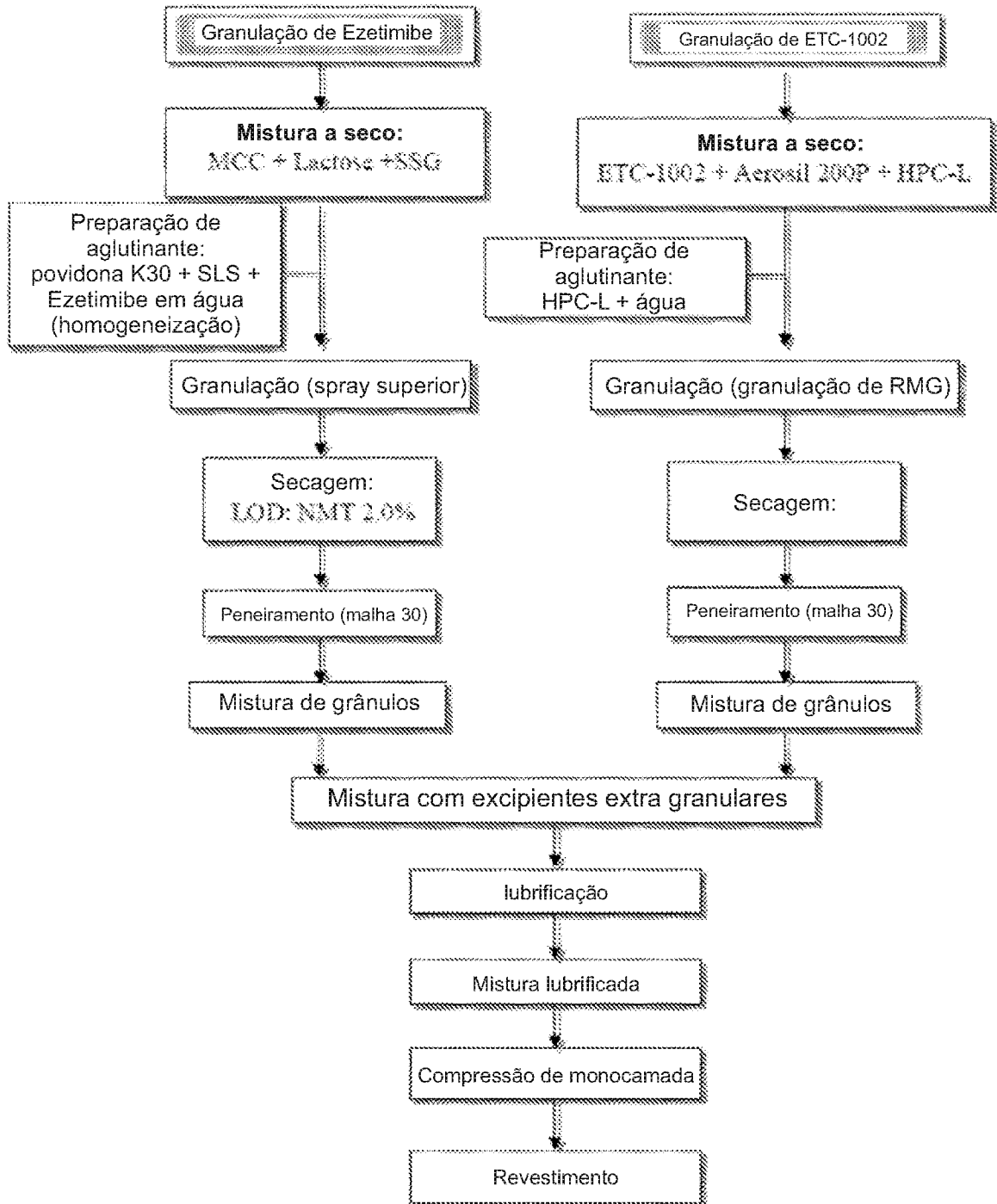


FIG.11

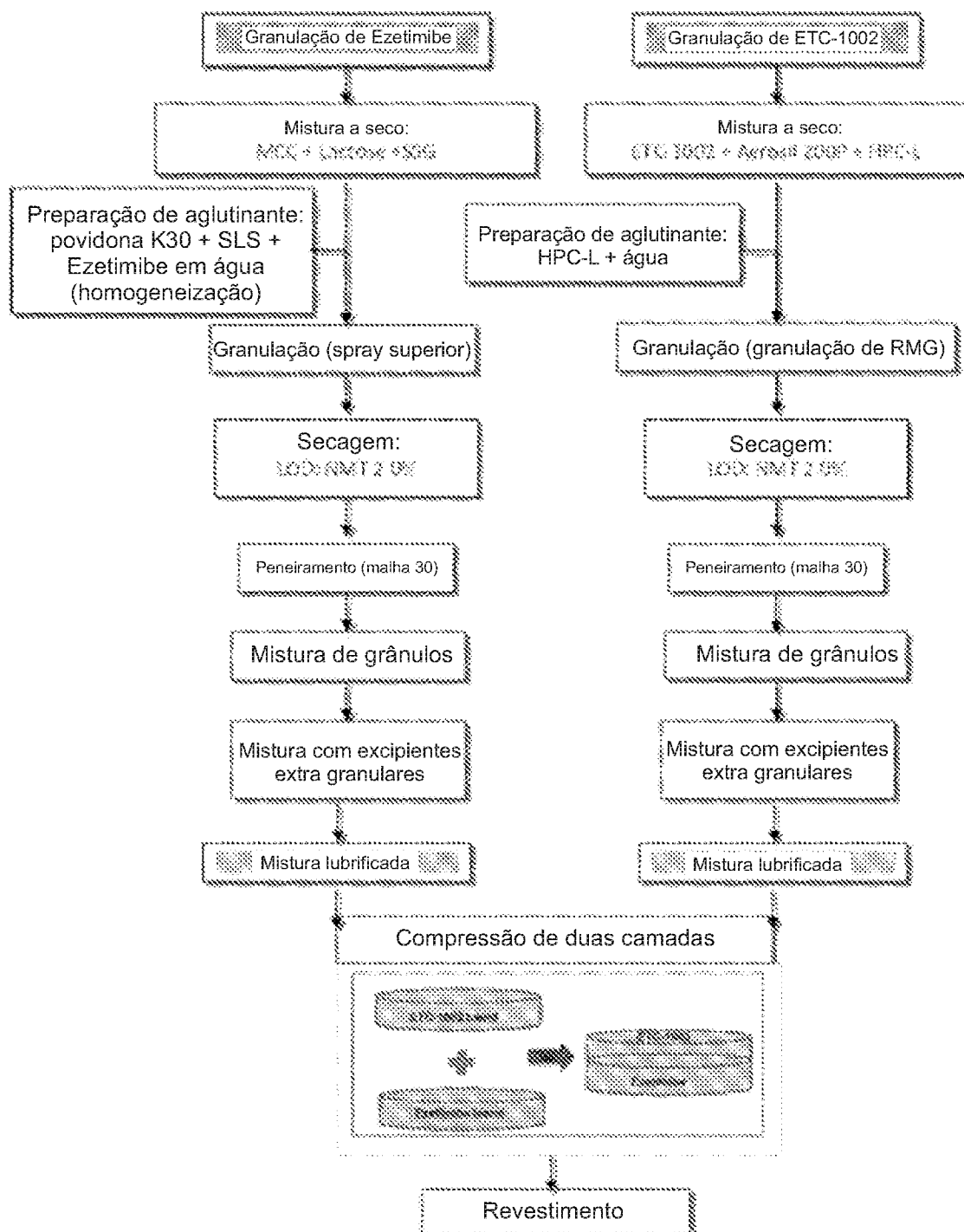


FIG. 12

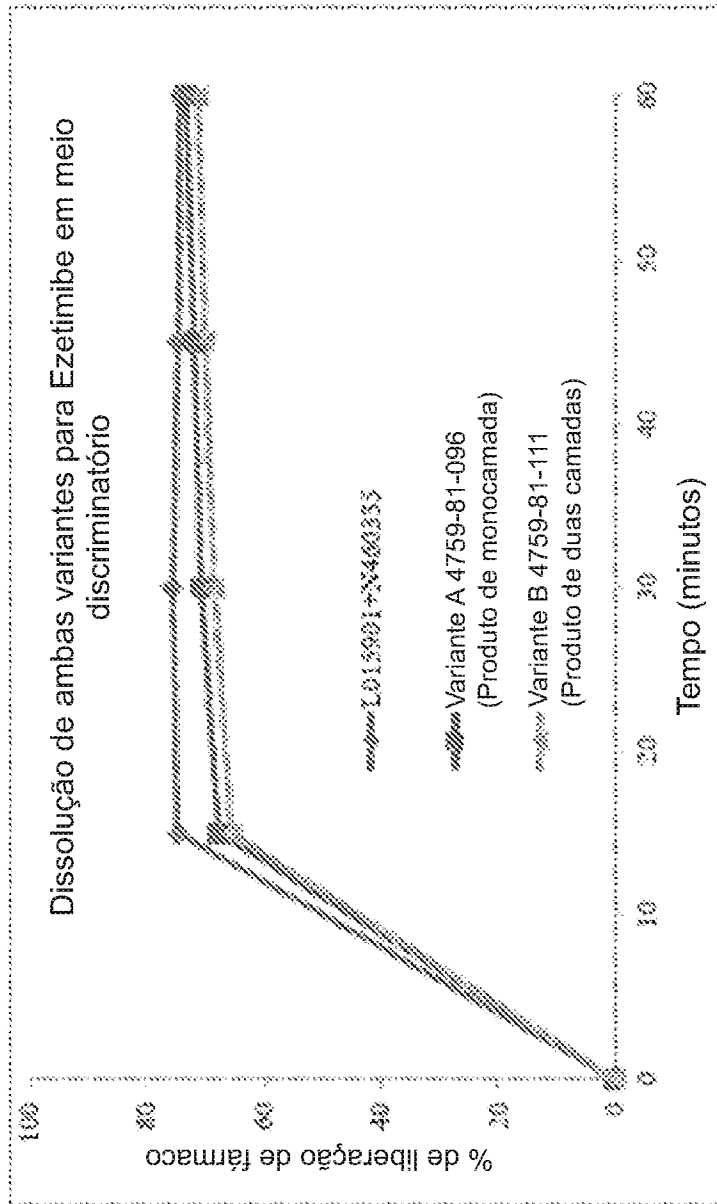


FIG. 13

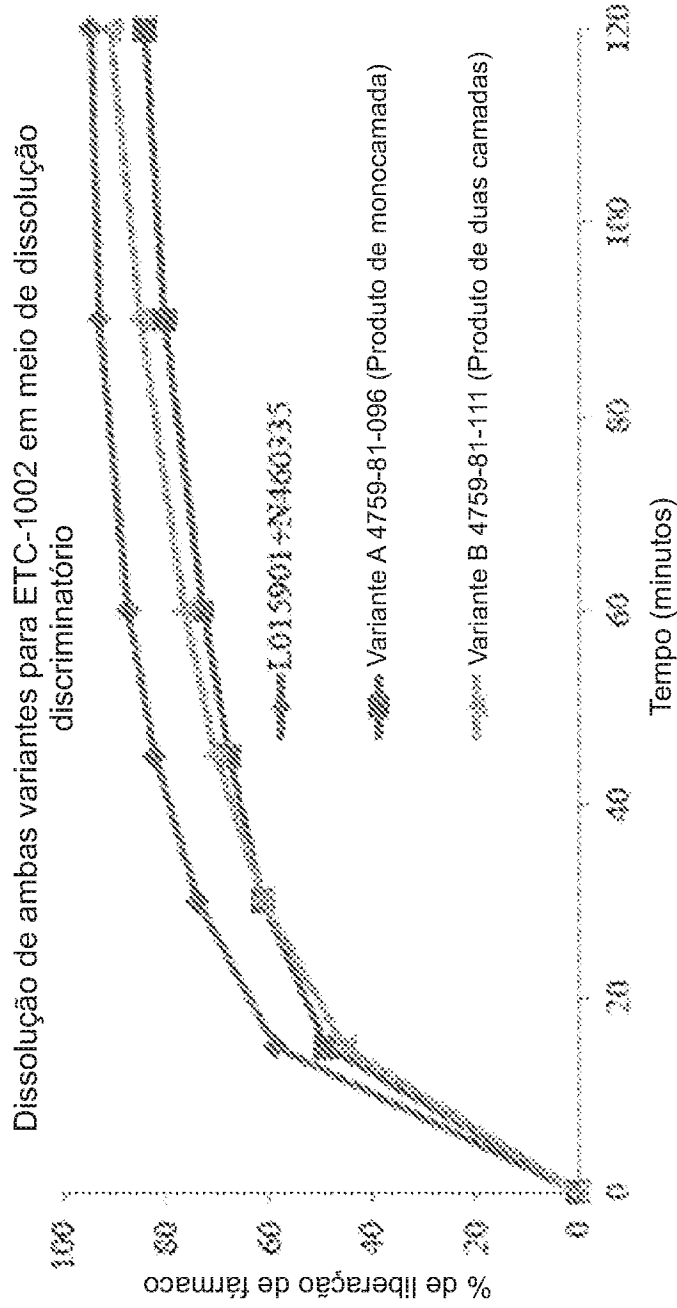


FIG. 14

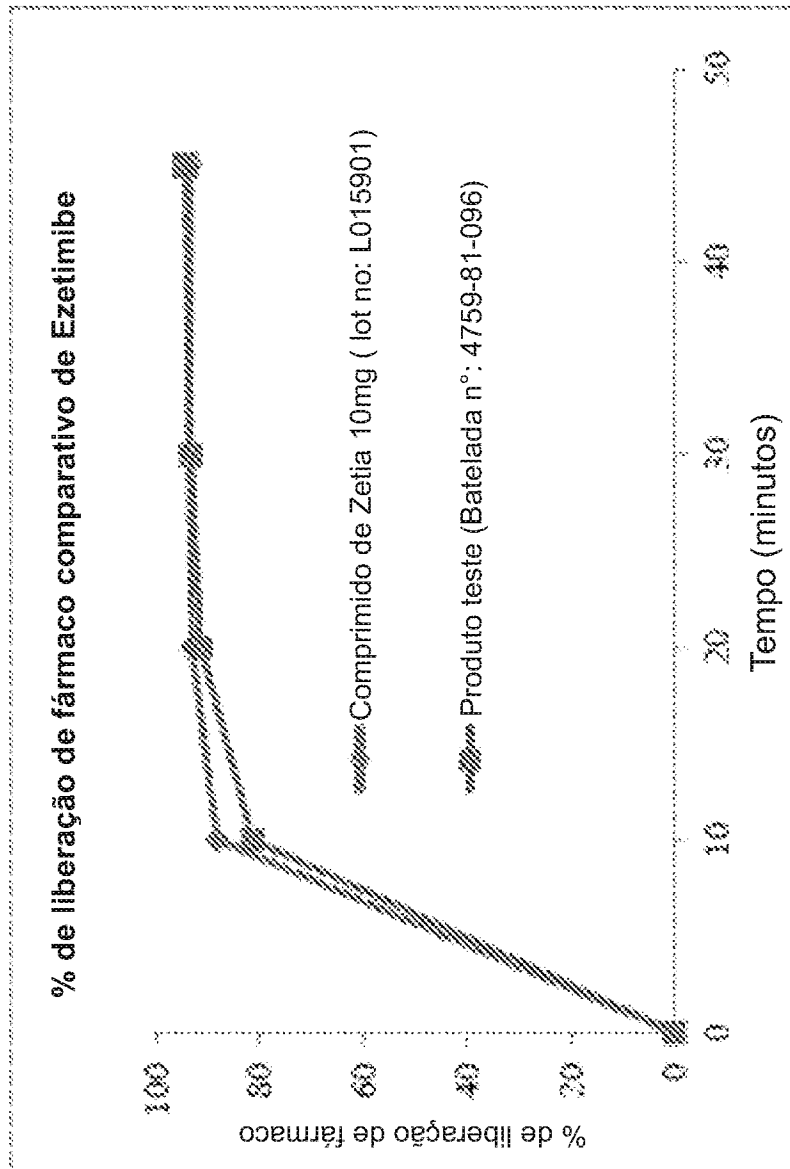
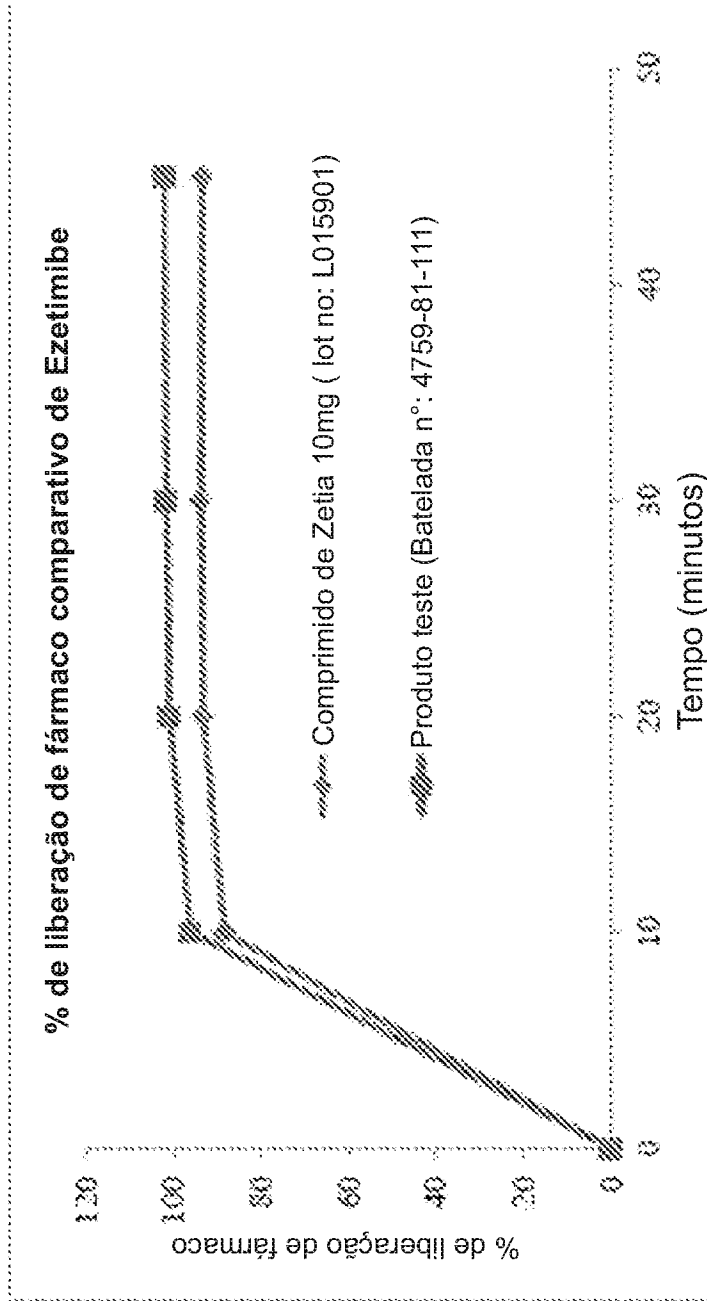


FIG. 15



**FIG. 16**

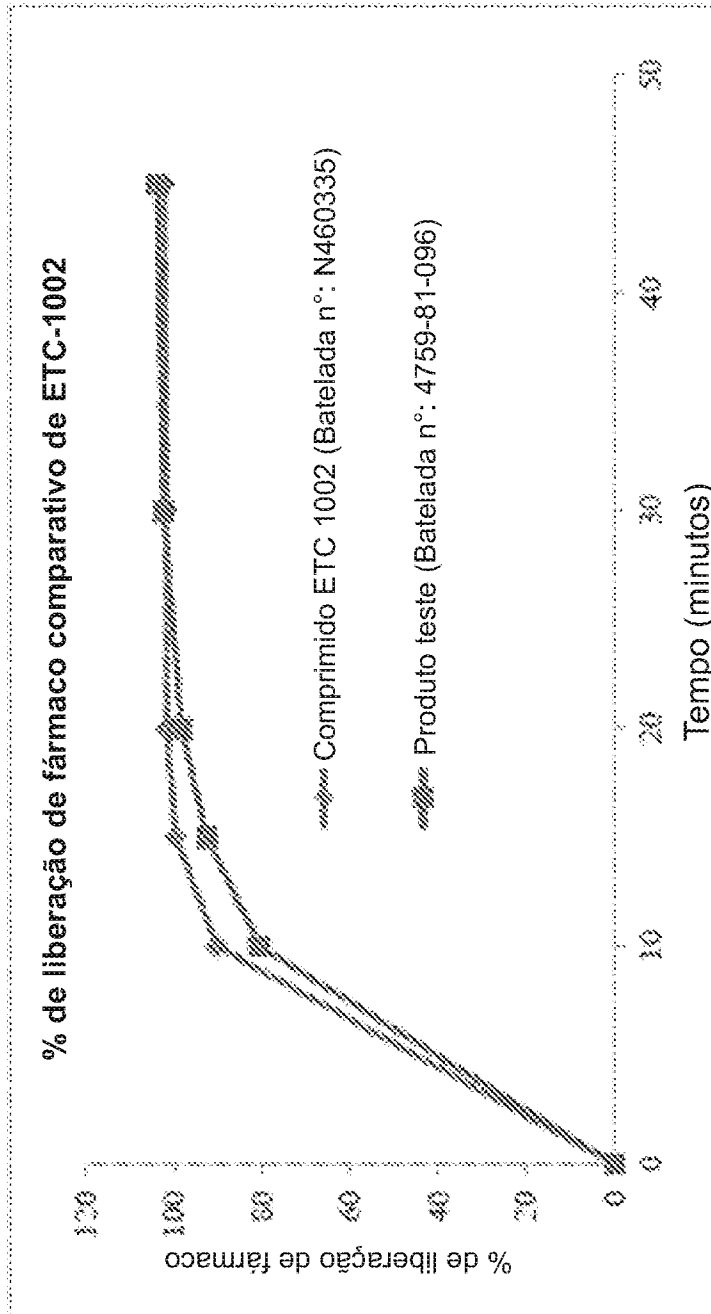
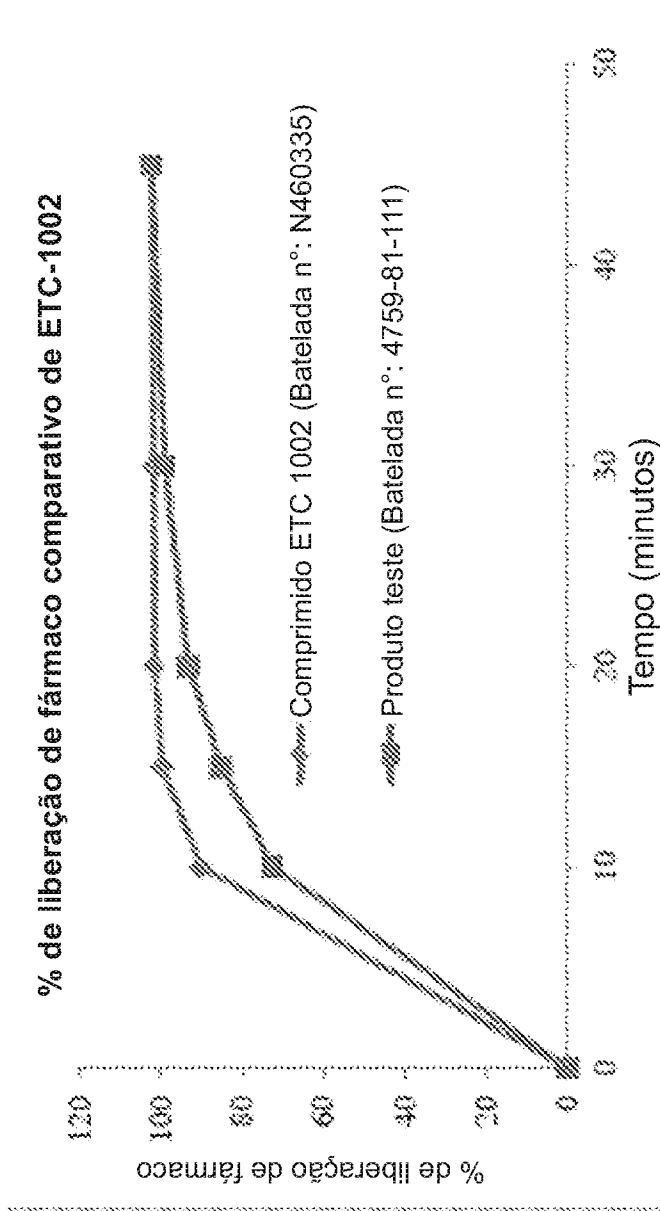


FIG. 17



**FIG. 18**

## **RESUMO**

Patente de Invenção: "**FORMULAÇÕES DE DOSE FIXA**".

A presente invenção refere-se a composições compreendendo: ácido bempedoico e ácido bempedoico e ezetimibe, kits, métodos de uso e processos para preparar as referidas composições. Notavelmente, as formulações fornecidas aqui fornecem composições farmacêuticas com excelentes propriedades de estabilidade e liberação para ambos os medicamentos. Estas formulações melhoradas são úteis no tratamento e prevenção de doenças cardiovasculares.