



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I798228 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 04 月 11 日

(21)申請案號：107118013

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 05 月 25 日

(51)Int. Cl. : *A61K9/16 (2006.01)* *A61K9/24 (2006.01)*
A61K9/22 (2006.01) *A61K9/28 (2006.01)*
A61K31/191 (2006.01) *A61K31/397 (2006.01)*
A61K47/04 (2006.01) *A61K47/22 (2006.01)*
A61K47/26 (2006.01) *A61K47/38 (2006.01)*
A61K47/44 (2017.01) *A61P9/10 (2006.01)*

(30)優先權：2017/05/26 美國 62/511,889
 2017/12/29 美國 15/859,279

(71)申請人：美商伊斯比瑞恩治療公司 (美國) ESPERION THERAPEUTICS, INC. (US)
 美國

(72)發明人：阿布達爾奈紗 穆罕默德 ABDELNASSER, MOHAMED (US)；皮爾高克 普拉提
 哈 S PILGAONKAR, PRATIBHA S. (IN)；甘地 安尼庫瑪 S GANDHI,
 ANIKUMAR S. (IN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2010/0234342A1 WO 2017/079755A1

期刊 Peter Penson Expert Opinion on Investigational Drugs Volume
 26, 2017 - Issue 2 Published online: 17 Jan 2017 Pages 251-259

審查人員：吳敏翠

申請專利範圍項數：39 項 圖式數：18 共 114 頁

(54)名稱

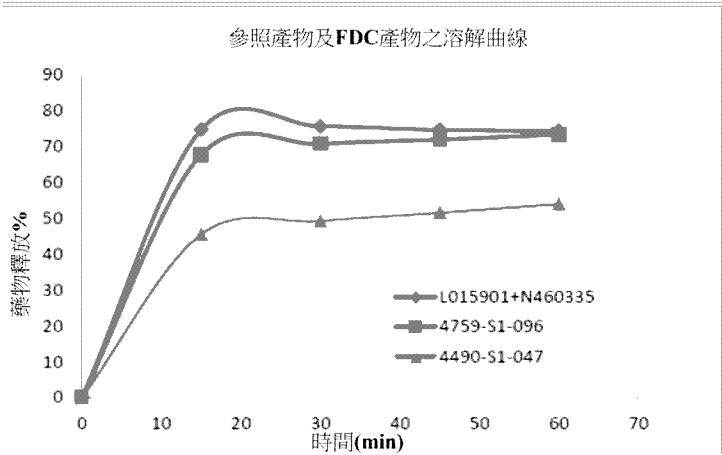
固定劑量調配物

(57)摘要

本文揭示包含貝派地酸(Bempedoic acid)及貝派地酸與依折麥布(Ezetimibe)之新穎組合物、套組、使用方法及製備該等新穎組合物之方法。值得注意地，本文中之調配物提供具有兩種藥物產品之優良穩定性及釋放性質的醫藥組合物。該等改良之調配物可用於治療及預防心血管疾病。

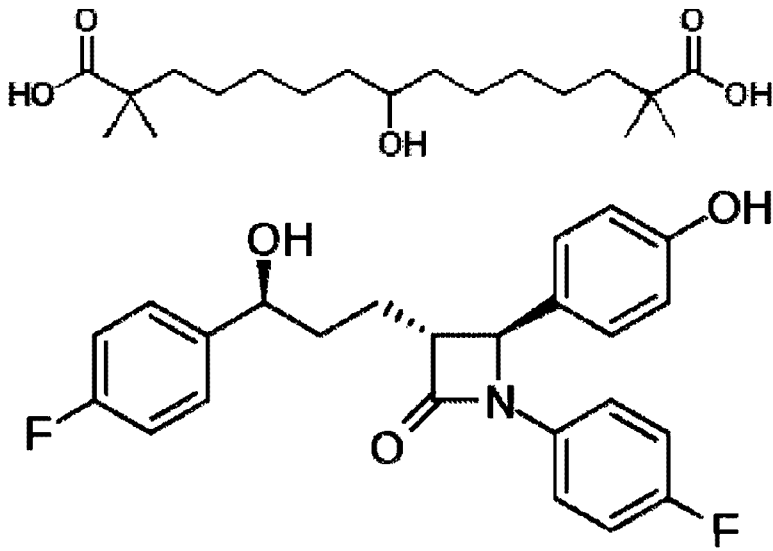
Herein disclosed are novel compositions comprising: Bempedoic acid and Bempedoic acid and Ezetimibe, kits, methods of using and processes for making said novel compositions. Notably, the formulations herein provide pharmaceutical compositions having excellent stability and release properties for both drug products. These improved formulations are useful in the treatment and prevention of cardiovascular disease.

指定代表圖：



【圖4】

特徵化學式：





公告本

I798228

【發明摘要】

【中文發明名稱】

固定劑量調配物

【英文發明名稱】

FIXED DOSE FORMULATIONS

【中文】

本文揭示包含貝派地酸(Bempedoic acid)及貝派地酸與依折麥布(Ezetimibe)之新穎組合物、套組、使用方法及製備該等新穎組合物之方法。值得注意地，本文中之調配物提供具有兩種藥物產品之優良穩定性及釋放性質的醫藥組合物。該等改良之調配物可用於治療及預防心血管疾病。

【英文】

Herein disclosed are novel compositions comprising: Bempedoic acid and Bempedoic acid and Ezetimibe, kits, methods of using and processes for making said novel compositions. Notably, the formulations herein provide pharmaceutical compositions having excellent stability and release properties for both drug products. These improved formulations are useful in the treatment and prevention of cardiovascular disease.

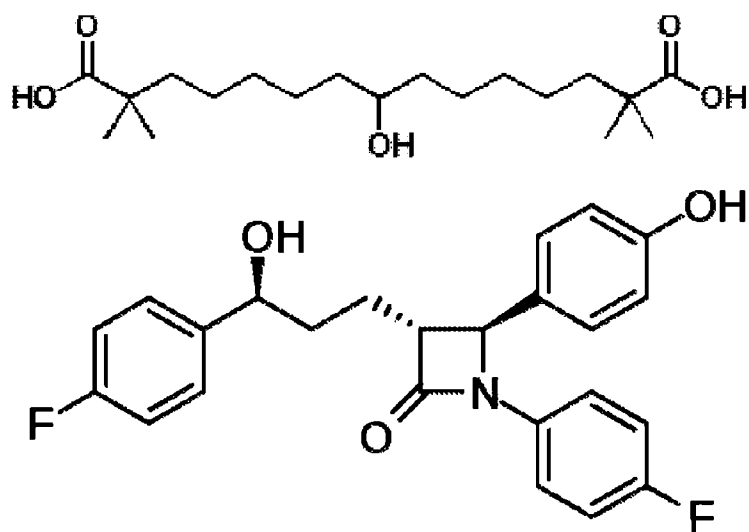
【指定代表圖】

圖4

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

固定劑量調配物

【英文發明名稱】

FIXED DOSE FORMULATIONS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於調配物、套組、使用方法及製備包含貝派地酸及依折麥布之醫藥調配物的方法。

【先前技術】

【0002】 已鑑別了屬種類或化學類別之某些治療性分子，或者相當確認其具有差的流動及黏性體積性質。此外，儘管並非正式表達規則，但化學家通常觀察到，由於II類化合物之水溶性較差的事實，生化醫藥分類系統(BCS) II類之化合物難以配製，且因此在胃腸道中溶解較差。貝派地酸(ETC-1002)及依折麥布二者皆在藥物產品BCS II類化合物中。二者皆水溶性較差且高度可滲透。在固態下，貝派地酸展現差的流動性且極為黏稠。觀察到之黏性對醫藥調配物研發期間之各個階段(包括稱重、摻和、粒化及壓縮)產生不利影響。該等問題不利地影響藥物製造操作，尤其是錠劑壓縮(低rpm操作、重量變化、頻繁停機；等)。貝派地酸之標準粒化僅略微降低黏性行為，藉此改良加工性。貝派地酸亦具有相對較低之熔點，88-91℃，且因此有助於減少散裝之可塑性。

【0003】 調配化學家已提供解決方案；然而，該工作對於所研究之特定藥物係獨特的。必須在穩定性與釋放特徵之間取得平衡，使得調整之流量及其他體物理性質滿足每一API之預定義安全性要求。此使得API調

配之技術非常難以預測。因此，調配化學家沒有一套通用的規則或添加劑來增強任何給定之API之藥效學及/或體性質。

【0004】 因此，需要研發穩定且有效之醫藥組合物，其容許具有改良之期望PK及體物理性質的貝派地酸及依折麥布之調配物。

【0005】 本發明克服了與共同調配貝派地酸及依折麥布相關之困難，如下文詳細闡述。

【發明內容】

【0006】 本文揭示用於包含貝派地酸(ETC-1002)及依折麥布之藥物產品之新穎組合調配物的研發。本文亦揭示貝派地酸之粒化組合物。

【0007】 根據本文執行及揭示之生物利用度研究將組合之兩個調配物選項鑑別為對於貝派地酸(ETC-1002)及依折麥布係改良且相容的：單層及雙層錠劑調配物。單層錠劑係利用一起摻和至單層中之兩種化合物之粒化混合物製造。雙層錠劑係利用壓縮成兩(2)個單獨層之每一化合物之粒化混合物製造。

【0008】 本發明者已發現，用膠體二氧化矽表面處理ETC-1002減少或消除了黏性問題。此處理涉及首先將ETC-1002與膠體二氧化矽摻和，及隨後在快速混合器中將摻合物與羥丙基纖維素(HPC-L)及微晶纖維素混合；然後進行粒化。粒化亦攜帶有包含膠體二氧化矽及羥丙基纖維素(HPC-L)之黏合劑溶液。ETC-1002之處理及用於粒化之預混物之製備係以如下方式實施：1) 不對活性物質賦予過度疏水性，2) 不會不利地影響ETC-1002之溶解及釋放曲線，3) 不會不利地影響ETC-1002之穩定性，及4) 在含有依折麥布之固定劑組合調配物中、特定而言在單層調配物中不會出現與賦形劑中之任一者之不相容性。

【圖式簡單說明】

【0009】 圖1顯示使用50 rpm下之USP裝置-II之依折麥布在500 mL溶解介質中的Zetia溶解曲線。

【0010】 圖2顯示貝派地酸錠劑在具有2.0% w/v月桂硫酸鈉(SLS)之不同介質中的溶解曲線。

【0011】 圖3繪示參照產物組合於各種溶解條件下之溶解曲線。

【0012】 圖4係參照產物及固定劑量組合產物在差別性溶解介質中之溶解曲線的圖表，其反映粒化處理之差異。

【0013】 圖5顯示貝派地酸在三種不同的差別性介質中之溶解曲線。

【0014】 圖6係顯示貝派地酸錠劑(參照產物)對粗及細級貝派地酸之固定劑量組合-單層錠劑之比較溶解曲線的圖。

【0015】 圖7繪示用Aerosil®及HPC-L黏合劑表面處理具有貝派地酸之粒化粒子。

【0016】 圖8係顯示具有不同黏合劑濃度之錠劑之溶解曲線的圖。

【0017】 圖9繪示原型固定劑量組合錠劑及測試依折麥布錠劑(10mg)在差別性溶解介質中之比較溶解曲線。

【0018】 圖10繪示不同批次之粒化依折麥布之比較溶解曲線。

【0019】 圖11圖解說明固定劑量組合-單層錠劑製造過程。

【0020】 圖12圖解說明固定劑量組合-雙層錠劑製造過程。

【0021】 圖13顯示單層及雙層錠劑之依折麥布相對於參照產物之比較溶解曲線。

【0022】 圖14顯示單層及雙層錠劑之貝派地酸相對於參照產物之比

較溶解曲線。

【0023】 圖15顯示固定劑量組合-單層錠劑之依折麥布相對於依折麥布測試產物之比較溶解曲線。

【0024】 圖16顯示單及雙層錠劑之貝派地酸相對於依折麥布測試產物之比較溶解曲線。

【0025】 圖17顯示單及雙層錠劑之貝派地酸相對於依折麥布測試產物之比較溶解曲線。

【0026】 圖18顯示固定劑量組合測試產物之貝派地酸在QC介質中之比較溶解曲線。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0027】 本申請案主張於2017年5月26日提出申請之美國臨時申請案第 62/511,889 號及於 2017 年 12 月 29 日提出申請之美國申請案第 15/859,279號之權益，該等申請案之全文以引用方式併入本文中。

【0028】 簡言之且如下文更詳細闡述，本文闡述含有貝派地酸或貝派地酸及依折麥布之新穎組合物、套組、該等組合物之使用方法及製備方法。此方法之優點眾多且包括但不限於貝派地酸及依折麥布中之一者或二者之改良之藥物動力學(PK)性質及改良之流動性及呈固態之組合物之其他體物理化學性質。如上文所述，許多BCS II類化合物遭受減小之PK及體性質。因此，顯著需要改良含有貝派地酸之醫藥組合物之物理化學性質的調配物。

定義

【0029】 除非另外指明，否則申請專利範圍及說明書中所用之術語

係如下文所述定義。此外，若本文使用之任何術語或符號未如下所述定義，則其應具有本領域之普通含義。

【0030】 本發明之實踐包括使用有機化學、分子生物學(包括重組技術)、微生物學、細胞生物學、生物化學及免疫學之習用技術，其在本領域之技術範圍內。

【0031】 除非本文另有說明或上下文明顯矛盾，否則如本文及隨附申請專利範圍中所用，在闡述元件之上下文中(尤其在以下申請專利範圍之上下文中)之單數冠詞例如「一(a、an)」及「該」以及類似之指示物應解釋為涵蓋單數及複數。除非本文另外指明，否則本文所列舉之數值範圍僅意欲用作個別提及屬此範圍之每一單獨值(包括該範圍之上限及下限)之速記方法，且每一單獨值係如同在本文中個別列舉一般併入本說明書中。除非本文另有說明或上下文另外明顯矛盾，否則本文所述之所有方法皆可以任何適宜順序實施。除非另外闡明，否則本文所提供之任何及所有實例或實例性語言(例如，「例如」)之使用意欲僅更好地闡釋實施例且不限制申請專利範圍之範疇。本說明書中之任何語言皆不應解釋為將任何未主張之要素指示為必不可少。

【0032】 如本文所用術語「心血管疾病」係指心臟及循環系統之疾病。該等疾病通常與異常脂蛋白血症及/或異常血脂症相關。本發明之組合物可用於預防或治療之心血管疾病包括但不限於動脈硬化；動脈粥樣硬化；中風；缺血；內皮功能障礙，具體而言影響血管彈性之彼等功能障礙；周圍血管疾病；冠狀動脈心臟病；心肌梗塞；腦梗塞及再狹窄。

【0033】 如本文所用術語「異常血脂症」係指導致或表現為異常含量之循環脂質之病症。就血液中脂質含量過高而言，將本發明之組合物投

與患者以恢復正常含量。在熟習此項技術者已知之醫學論文中報導了脂質之正常含量。例如，建議之LDL、HDL、游離甘油三酯之血液含量以及與脂質代謝有關之其他參數可參見American Heart Association及National Cholesterol Education Program of the National Heart, Lung and Blood Institute 之 網 站（ 分 別 http://www.americanheart.org/cholesterol/about_level.html 及 http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/chol/hb-c_what.html）。目前，血液中HDL膽固醇之建議含量高於35 mg/dL；血液中LDL膽固醇之建議含量低於130 mg/dL；血液建議之LDL:HDL膽固醇比率低於5:1，理想地為3.5:1；且血液中游離甘油三酯之建議含量小於200 mg/dL。

【0034】術語「個體」係指包括人類之任何哺乳動物，且因此包括哺乳動物，例如獸醫及研究興趣之動物，包括但不限於：猿猴、牛、馬、狗、貓及齧齒類動物。術語「個體」可與術語「患者」互換。

【0035】術語「足夠量」意指足以產生期望效應之量，例如足以調節細胞中蛋白質聚集之量。

【0036】術語「治療有效量」係有效改善疾病症狀之量。由於預防可認為治療，故治療有效量在一些實施例中可為「預防有效量」。

【0037】術語「投與(administering或administration)」個體藥物及/或療法(及此片語之語法等同物)係指直接或間接投與，其可為由醫學專業人士投與個體，可為自投與，及/或間接投與，其可為向個體開處或誘導開處方藥物及/或療法之行為。

【0038】術語病症或疾病之「治療(treating或treatment of)」係指採取步驟以緩和病症或疾病之症狀，或以其他方式獲得個體之一些有益或

期望之結果，包括臨床結果。任何有益或預期之臨床結果可包括但不限於緩和或改善一或多種癌症症狀或有條件存活及減少腫瘤負荷或腫瘤體積；減少疾病之程度；延遲或減緩腫瘤進展或疾病進展；改善、緩解或穩定腫瘤及/或疾病狀態；或其他有益結果。

【0039】 本技術之化合物可以溶劑合物、尤其水合物形式存在。水合物可在化合物或包含化合物之組合物製造期間形成，或水合物可由於化合物之吸濕性性質而隨時間形成。本技術之化合物亦可以有機溶劑合物(包括DMF、醚及醇溶劑等)形式存在。任何特定溶劑合物之鑑別及製備皆在合成有機或藥物化學之普通技術人員之技能範圍內。

【0040】 出於本說明書及隨附申請專利範圍之目的，除非另有說明，否則說明書及申請專利範圍中所用之表示數量、大小、尺寸、比例、形狀、配方、參數、百分比、參數、量、特徵及其他數值的所有數字應理解為在所有情況下皆由術語「約」修飾，即使術語「約」不能明確地與值、量或範圍一起出現。因此，除非指示相反之情況，否則在以下說明書及隨附申請專利範圍中闡述之數值參數並非且無需係精確的，但可視需要為近似及/或更大或更小之反映公差、轉換因子、四捨五入、測量誤差及諸如此類，以及熟習此項技術者已知之其他因素，此端視目前揭示之標的物所尋求獲得之期望性質而定。例如，當提及值時，術語「約」可意指涵蓋在一些態樣中 $\pm 100\%$ 、在一些態樣中 $\pm 50\%$ 、在一些態樣中 $\pm 20\%$ 、在一些態樣中 $\pm 10\%$ 、在一些態樣中 $\pm 5\%$ 、在一些態樣中 $\pm 1\%$ 、在一些態樣中 $\pm 0.5\%$ 且在一些態樣中 $\pm 0.1\%$ 之指定量之變化，因此變化適於實施所揭示方法或採用所揭示組合物。

【0041】 除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語皆具

有熟習本發明所屬技術者通常所理解的含義。

【0042】 在整個本申請案中，該文本涉及本發明化合物、組合物及方法之各個實施例。所闡述之各個實施例意欲提供各種闡釋性實例，且不應解釋為對替代物質之說明。相反，應注意，本文提供之各個實施例之說明可具有重疊範疇。本文論述之實施例僅僅具有闡釋性且並不意欲限制本技術之範疇。

調配物及醫藥組合物

【0043】 本文揭示調配於醫藥組合物中之貝派地酸及依折麥布的組合。

【0044】 在一態樣中，本發明提供包含以下之醫藥組合物：貝派地酸，其與選自由以下組成之群之潤滑劑混合：膠體二氧化矽、硬脂醯富馬酸鈉及硬脂酸鎂；依折麥布；及醫藥上可接受之賦形劑。

【0045】 在一些態樣中，本發明提供醫藥組合物，其中組合物包含總組合物之至少40重量%且不超過95重量%之貝派地酸及總組合物之至少0.5重量%且不超過20重量%之依折麥布。

【0046】 在一些態樣中，本發明提供醫藥組合物，其中該組合物進一步包含以下中之一或多者：硬脂酸鎂、羥丙基纖維素(HPC-L)、吡咯啉酮化合物、醣、陰離子表面活性劑、微晶纖維素及澱粉。

【0047】 在一些態樣中，本發明提供醫藥組合物，其中該組合物進一步包含以下中之每一者：硬脂酸鎂、羥丙基纖維素(HPC-L)、吡咯啉酮化合物、醣、陰離子表面活性劑、微晶纖維素及澱粉。

【0048】 在一些態樣中，本發明提供醫藥組合物，其中在存在時，微晶纖維素包含至少100 μm 之平均粒徑且包含微晶纖維素之至少3重量%

且不超過5重量%之水分含量。

【0049】 在一些態樣中，本發明提供醫藥組合物，其中在存在時，陰離子表面活性劑係月桂硫酸鈉。

【0050】 在一些態樣中，本發明提供醫藥組合物，其中在存在時，吡咯啉酮化合物係聚維酮。

【0051】 在一些態樣中，本發明提供醫藥組合物，其中在存在時，醣係乳糖一水合物。

【0052】 在一些態樣中，本發明提供醫藥組合物，其中在存在時，1.03重量%之總硬脂酸鎂具有至少45 μm 且不超過150 μm 之粒徑。

【0053】 在一些態樣中，本發明提供醫藥組合物，其中該組合物呈錠劑形式且進一步包含基於聚乙烯醇(PVA)之包衣；且其中該包衣包含：聚乙烯醇(PVA)、1型甘油單辛醯基癸酸酯、月桂硫酸鈉、二氧化鈦及滑石。

【0054】 在一些態樣中，本發明提供醫藥組合物，其中硬脂酸鎂之量介於1 mg與10 mg之間，羥丙基纖維素(HPC-L)之量介於5 mg與25 mg之間，吡咯啉酮化合物之量介於0.5 mg與5 mg之間，醣之量介於50 mg與100 mg之間，陰離子表面活性劑之量介於0.5 mg與5 mg之間，微晶纖維素之量介於25 mg與100 mg之間且澱粉羥乙酸鈉之量介於5 mg與50 mg之間。

【0055】 在一些態樣中，本發明提供醫藥組合物，其中貝派地酸之量介於80 mg與250 mg之間；且依折麥布之量介於5 mg與25 mg之間。在一些態樣中，貝派地酸之量介於100 mg與200 mg之間；且依折麥布之量介於7 mg與15 mg之間。在一些態樣中，貝派地酸之量介於150 mg與200

mg之間；且依折麥布之量介於9 mg與12 mg之間。

【0056】 在一些態樣中，本發明提供醫藥組合物，其中貝派地酸之量係180 mg且依折麥布之量係10 mg。

【0057】 在一些態樣中，本發明提供醫藥組合物，其中貝派地酸之量係固定劑量且依折麥布之量係固定劑量。

【0058】 在一些態樣中，本發明提供包含如本文所述之依折麥布及貝派地酸之醫藥組合物，其具有如本文所述之改良之流動性特徵。

【0059】 在一些態樣中，本發明提供包含如本文所述之依折麥布及貝派地酸之醫藥組合物，其具有如本文所述之改良之非黏性特徵。

【0060】 在一些態樣中，本發明提供包含如本文所述之依折麥布及貝派地酸之醫藥組合物，其具有如本文所述之改良之PK特徵。

【0061】 在一些態樣中，本發明提供包含如本文所述之依折麥布及貝派地酸之醫藥組合物，其具有如本文所述之改良之溶解性特徵。

【0062】 在一些態樣中，本發明提供包含如本文所述之依折麥布及貝派地酸之醫藥組合物，其具有如本文所述之改良之延長釋放特徵。

【0063】 在一些態樣中，本發明提供包含如本文所述之依折麥布及貝派地酸之醫藥組合物，其具有如本文所述之改良之化學-物理特徵，例如粒徑、表面積、孔體積及其他性質。

【0064】 在一些態樣中，醫藥組合物中之依折麥布係非晶形的。在一些態樣中，醫藥組合物中之依折麥布係多形體。

【0065】 在一些態樣中，醫藥組合物中之貝派地酸係非晶形的。在一些態樣中，醫藥組合物中之貝派地酸係多形體。

【0066】 在一些態樣中，貝派地酸或依折麥布中之一者係非晶形

的。在一些態樣中，貝派地酸或依折麥布中之一者係多形體。

【0067】 本文揭示之調配物包含活性化合物、醫藥上可接受之賦形劑、載劑、緩衝劑穩定劑或熟習此項技術者熟知之其他材料。該等材料應是無毒的，且不應干擾活性成分之效能。載劑或其他材料之確切性質可取決於投與途徑，例如經口、靜脈內、皮膚或皮下、經鼻、肌內、腹膜內途徑。

【0068】 本發明之組合中之化合物及其溶劑合物可調配於醫藥組合物中。該等組合物可包含醫藥上可接受之賦形劑、載劑、緩衝劑、穩定劑或熟習此項技術者熟知之其他材料。載劑或其他材料之確切性質可取決於投與途徑，例如經口、靜脈內、皮膚或皮下、經鼻、肌內、腹膜內途徑。

【0069】 經口投與之醫藥組合物可呈錠劑、膠囊、粉末或液體形式。錠劑可包括固體載劑(例如明膠)或佐劑。液體醫藥組合物通常包括液體載劑，例如水、石油、動物或植物油、礦物油或合成油。可包括生理鹽水溶液、右旋糖或其他糖溶液或二醇(例如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇)。

【0070】 對於靜脈內、皮膚或皮下注射或患病部位的注射，活性成分將呈非經腸可接受之水溶液形式，其無熱原且具有適宜pH、等滲性及穩定性。本領域相關技術人員能夠使用(例如)等滲媒劑(例如氯化鈉注射劑、林格氏注射劑(Ringer's Injection)、乳酸林格氏注射劑)製備適宜溶液。可根據需要包括防腐劑、穩定劑、緩衝劑、抗氧化劑及/或其他添加劑。

【0071】 根據欲治療之病況，組合物可單獨投與或與其他治療組合同時或依序投與。

【0072】 一般而言，以治療有效量藉由用於類似用途之任一接受的

試劑投與模式來投與本技術之化合物。本技術之化合物(即活性成分)之實際量將取決於許多因素，例如欲治療疾病之嚴重程度、個體之年齡及相對健康狀況、所使用之化合物之功效、投與途徑及形式以及熟習此項技術者熟知之其他因素。藥物可每天投與至少一次，較佳每天一次或兩次。

【0073】藉由常規實驗可以容易地確定該等試劑有效量，以及最有效且方便之投與途徑及最適當之調配物。業內可獲得各種調配物及藥物遞送系統。參見例如 Gennaro, A.R. 編輯，(1995) Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版，Mack Publishing Co。

【0074】最初可使用業內熟知之各種技術估計治療有效劑量。動物研究中使用之初始劑量可基於細胞培養分析中確立之有效濃度。可例如使用自動物研究及細胞培養分析獲得之數據來確定適於人類個體之劑量範圍。

【0075】試劑(例如本技術之化合物)之有效量或治療有效量或劑量係指導致個體之症狀改善或存活延長之試劑或化合物的量。該等分子之毒性及治療效能可藉由細胞培養物或實驗動物中之標準醫藥程序、例如藉由測定LD₅₀ (50%群體致死之劑量)及ED₅₀(在50%群體中治療有效之劑量)來確定。毒性對治療效應之劑量比率係治療指數，其可表示為比率LD₅₀/ED₅₀。展現高治療指數之試劑較佳。

【0076】有效量或治療有效量意指將使組織、系統、動物或人類產生研究者、獸醫、醫師或其他臨床醫師正尋求之生物或醫學反應之化合物或醫藥組合物的量。劑量特定而言在具有極低毒性或無毒性之循環濃度(包括ED₅₀)的範圍內。劑量可在此範圍內變化，此取決於所採用之劑型及/或所利用之投與途徑。鑒於個體病況之具體情況，應根據業內已知之

方法選擇精確調配物、投與途徑、劑量及劑量間隔。

【0077】可個別地調整劑量及間隔以提供足以實現期望效應之活性部分之血漿含量；即，最小有效濃度(MEC)。每一化合物之MEC會有所不同，但可根據例如活體數據及動物實驗估計。實現MEC所需之劑量將取決於個體特徵及投與途徑。在局部投與或選擇性攝取之情形下，藥物之有效局部濃度可與血漿濃度無關。

【0078】投與之試劑或組合物之量可取決於多種因素，包括所治療個體之性別、年齡及體重、患病之嚴重程度、投與方式以及開處醫師之判斷。

【0079】本技術不限於任何特定之組合物或醫藥載劑，因此可變。通常，本技術之化合物將藉由以下途徑中之任一者作為醫藥組合物投與：經口、全身(例如，經皮、鼻內或藉由栓劑)或非經腸(例如，肌內、靜脈內或皮下)投與。較佳投與方式係使用可根據患病程度調整之便利日劑量方案的經口。組合物可採取錠劑、烷基、膠囊、半固體、粉末、持續釋放調配物、溶液、懸浮液、酏劑、氣溶膠或任何其他適當組合物之形式。用於投與本技術之化合物之另一較佳方式係吸入。

【0080】調配物之選擇取決於各種因素，例如藥物投與方式及原料藥之生物利用度。對於經由吸入之遞送，可將化合物調配為液體溶液、懸浮液、氣溶膠推進劑或乾粉末，並加載至適宜分配器中用於投與。存在若干類型之醫藥吸入器件-霧化器吸入器、計量劑量吸入器(MDI)及乾粉末吸入器(DPI)。霧化器器件產生一股高速空氣流，其引起治療劑(其以液體形式調配)噴射成霧狀，該霧攜帶進入個體之呼吸道。MDI通常係用壓縮氣體包裝之調配物。在致動時，器件藉由壓縮氣體排出量測量之治療劑，

由此提供投與一定量之試劑之可靠方法。DPI以自由流動之粉末形式分配治療劑，其可在由器件呼吸期間分散於個體之吸氣空氣流中。為了獲得自由流動之粉末，將治療劑與賦形劑(例如乳糖)一起調配。量測量之治療劑以膠囊形式儲存，且隨著每次致動分配。

【0081】 本技術之化合物之醫藥劑型可藉由業內熟知之方法中之任一者製造，例如藉由習用混合、篩分、溶解、熔融、粒化、製糖衣、製錠、懸浮、擠出、噴霧乾燥、磨細、乳化、(奈米/微米)囊封、包埋或凍乾過程。如上所述，本技術之組合物可包括一或多種生理上可接受之無活性成分，其有利於將活性分子處理成用於醫療用途之製劑。

錠劑

【0082】 在一些態樣中，本發明提供如本文所述之單層或雙層錠劑。單層或雙層錠劑包含貝派地酸及依折麥布之組合物以及視情況一或多種如本文所述之醫藥上可接受之賦形劑。

【0083】 在一些態樣中，本發明提供包含貝派地酸及依折麥布之雙層錠劑，其中第一層包含：利用醫藥上可接受之賦形劑粒化之依折麥布；且其中第二層包含：利用潤滑劑及醫藥上可接受之賦形劑粒化之貝派地酸，其中潤滑劑係選自由以下組成之群：膠體二氧化矽、硬脂醯富馬酸鈉及硬脂酸鎂。

【0084】 在一些態樣中，本發明提供雙層錠劑，其中貝派地酸係總錠劑之至少20重量%且不超過64重量%且依折麥布係總錠劑之至少1重量%且不超過7重量%。

【0085】 在一些態樣中，本發明提供雙層錠劑，其中第一層係總錠劑之至少0.1重量%且不超過23重量%且第二層係總錠劑之至少0.1重量%

且不超過74重量%。

【0086】 在一些態樣中，本發明提供雙層錠劑，其中錠劑之易碎性係至少0.01%且不超過0.1%。易碎性係錠劑組合物之常規測試，熟習此項技術者可藉由多種方法確定易碎性。舉例而言，熟習此項技術者可藉由專論USP錠劑易碎性< 1216>中所述之方法確定本發明組合物之易碎性，該專論闡述建議裝置及測試程序。USP錠劑易碎性< 1216>之全文以引用方式併入本文中。

【0087】 在一些態樣中，本發明提供包含如本文所述之依折麥布及貝派地酸之單層或雙層錠劑，其具有改良之物理特徵，例如易碎性及如本文所述之其他性質。

粒化組合物

【0088】 在一些態樣中，本發明提供包含以下之粒化組合物：貝派地酸，其與選自由以下組成之群之潤滑劑混合：膠體二氧化矽、硬脂醯富馬酸鈉及硬脂酸鎂。

【0089】 在一些態樣中，本發明提供粒化組合物，其中該組合物進一步包含醫藥上可接受之賦形劑。

【0090】 在一些態樣中，本發明提供粒化組合物，其中潤滑劑係膠體二氧化矽。

【0091】 在一些態樣中，本發明提供粒化組合物，其中該組合物具有至少0.25 gm/ml且不超過0.55 gm/ml之容積密度。

【0092】 在一些態樣中，本發明提供粒化組合物，其中該組合物具有至少10且不超過30之卡氏指數(Carr's Index)。卡氏指數與可壓縮性相關，且因此與材料之流動性相關。卡氏指數係熟習此項技術者之常規量測

且可採用各種方法。舉例而言，熟習此項技術者可使用專論USP29-NF24 (第2638頁)中所述之方法、裝置及程序以測定本發明組合物之卡氏指數。專論USP29之全文引用方式併入本文中。

【0093】 在一些態樣中，本發明提供粒化組合物，其中組合物之顆粒具有至少20、不超過45之靜止角。給定材料之形態及其組成二者皆影響靜止角。靜止角與材料之密度、表面積、粒子形狀及摩擦係數相同。熟習此項技術者可使用多種方法來測定靜止角，一個實例將為使用USP29中所述之方法及程序。

【0094】 在一些態樣中，本發明提供粒化組合物，其中貝派地酸係以總調配物之至少50重量%且不超過95重量%之量存在。

【0095】 在一些態樣中，本發明提供粒化組合物，其中該組合物進一步包含羥丙基纖維素(HPC-L)。在一些態樣中，本發明提供粒化組合物，其中該組合物進一步包含微晶纖維素。在一些態樣中，HPC-L之量係總調配物之至少3重量%且不超過10重量%；貝派地酸之量係總調配物之至少50重量%且不超過95重量%；且微晶纖維素之量係總調配物之至少1重量%且不超過20重量%。

【0096】 在一些態樣中，粒化組合物中之貝派地酸係非晶形的。在一些態樣中，粒化組合物中之貝派地酸係多形體。

套組

【0097】 本發明亦提供包含一或多種組合物(其自身包含貝派地酸或貝派地酸與依折麥布之組合)及使用說明書的套組。本發明進一步提供包含一或多種組合物之套組。

【0098】 本發明進一步提供包含一或多種包含貝派地酸或貝派地酸

及依折麥布之組合物之套組，且視情況組合物及/或套組包括至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

【0099】 在一些態樣中，本揭示內容提供包含以下之套組：包含與選自由膠體二氧化矽、硬脂醯富馬酸鈉及硬脂酸鎂組成之群之潤滑劑混合之貝派地酸的組合組合物及依折麥布及視情況至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

【0100】 在一態樣中，本發明提供套組及使用說明書，其中使用說明書敘述用於混合一或多種粒化組合物或一或多種醫藥組合物或一或多種錠劑與一或多種組合物之方法，或敘述用於混合一或多種粒化組合物或一或多種醫藥組合物或一或多種錠劑與一或多種組合物之指示。

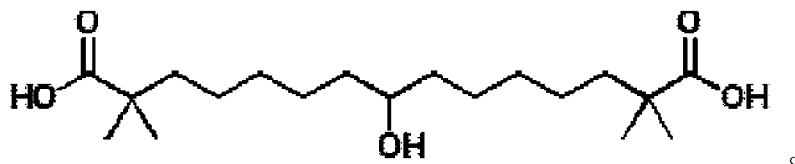
【0101】 套組之個別組合物可包裝於單獨之容器中，且與該等容器相關，可為呈由政府機構規定之形式之通知，該政府機構管理醫藥或生物產品之製造、使用或銷售，該通知反映了由製造、使用或銷售機構批准。套組可視情況含有概述抗原結合構築體之使用方法或投與方案之說明或指示。

【0102】 當套組之一或多個組分以溶液(例如水溶液或無菌水溶液)形式提供時，容器構件自身可為吸入器、注射器、吸量管、眼滴管或其他該類裝置，溶液可以自其投與個體或施加至套組之其他組分並與其混合。

【0103】 套組之組分亦可以乾燥或凍乾形式提供，且套組可另外含有適於凍乾組合物重構之溶劑。與容器之數量或類型無關，本文所述套組亦可包含用於輔助組合物投與患者之儀器。該儀器可為吸入器、鼻噴霧器件、注射器、吸量管、鑷子、量測勺、眼滴管或類似之醫學上批准之遞送媒介。

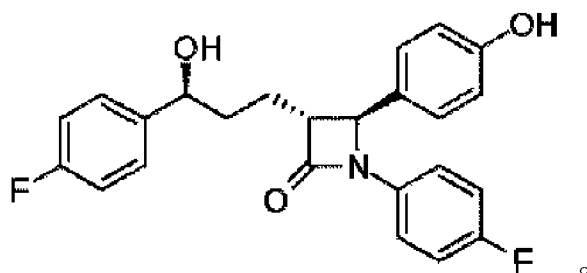
貝派地酸(ETC-1002)及依折麥布之合成

【0104】 ETC-1002之結構係：



【0105】 ETC-1002及合成ETC-1002之方法揭示於授權之美國專利第7,335,799號中。該方法之詳情可參見公開之美國專利公開案第US2005/0043278A1號之說明書之第[0247] - [0343]段，其以引用方式併入本文中。

【0106】 依折麥布之結構係：



【0107】 依折麥布及合成依折麥布之方法揭示於授權之美國專利第5,631,365號中。該方法之詳情可參見說明書，自第4頁右欄第43列至第11頁右欄第65列開始，其各自以引用方式併入本文中。

【0108】 另外，兩種化合物皆為500 Da重量以下之小分子，且熟習此項技術者將能夠使用合成參考文獻自易於獲得或市售之化學品合成期望最終化合物。該等參考文獻包括但不限於：as Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis，第1-15卷(John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第1-5卷及增刊(Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, 第1-40卷(John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and

Sons, 第 5 版, 2001), 及 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), T. W. Greene 及 P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 第三版, Wiley, New York, 1999。

粒化

【0109】 在一些態樣中, 本發明提供使貝派地酸粒化之方法, 該方法包含: 乾燥混合: 貝派地酸、潤滑劑及醫藥上可接受之賦形劑, 其中潤滑劑係選自由以下組成之群: 膠體二氧化矽、硬脂醯富馬酸鈉及硬脂酸鎂; 分開混合HPC-L之水性製劑; 摻和無水混合物與水性製劑; 及使摻合物粒化。

【0110】 在一些態樣中, 本發明提供使貝派地酸粒化之方法, 其中該方法進一步包含使用快速混合器以使摻合物粒化。

【0111】 在一些態樣中, 本發明提供使貝派地酸粒化之方法, 其中該方法進一步包含乾燥摻合物。

【0112】 在一些態樣中, 本發明提供使貝派地酸粒化之方法, 其中該方法進一步包含研磨及共同過篩摻合物。

【0113】 在一些態樣中, 本發明提供使貝派地酸粒化之方法, 其中乾燥混合實施至少四十五(45)分鐘。

【0114】 在一些態樣中, 本發明提供使貝派地酸粒化之方法, 其中乾燥混合實施不超過二十四(24)小時持續時間。

製造

【0115】 在一些態樣中, 本發明提供製造包含依折麥布及貝派地酸之單層錠劑之方法, 該方法包含: 使包含依折麥布之組合物粒化及使包含

貝派地酸之組合物粒化，其中每一組合物分開粒化；將依折麥布及貝派地酸粒化物摻和在一起；將摻合物壓縮成單層；及對單層進行包衣。

【0116】 在一些態樣中，本發明提供製造單層錠劑之方法，其中該方法進一步包含乾燥錠劑。

【0117】 在一些態樣中，本發明提供製造單層錠劑之方法，其中包衣包含以下中之一或多者：PVA、1型甘油單辛醯基癸酸酯、月桂硫酸鈉、二氧化鈦及滑石。

【0118】 在一些態樣中，本發明提供製造單層錠劑之方法，其中包衣包含以下中之每一者：PVA、1型甘油單辛醯基癸酸酯、月桂硫酸鈉、二氧化鈦及滑石。

【0119】 在一些態樣中，本發明提供製造包含依折麥布及貝派地酸之雙層錠劑的方法，該方法包含：使包含依折麥布之組合物粒化及使包含貝派地酸之組合物粒化，其中每一組合物分開粒化；摻和依折麥布顆粒與醫藥上可接受之賦形劑；摻和貝派地酸顆粒與醫藥上可接受之賦形劑；將依折麥布及貝派地酸摻合物壓縮成含有兩個(2)單獨層之單一組合物；及對組合物進一步包衣。

【0120】 在一些態樣中，本發明提供製造雙層錠劑之方法，其中該方法進一步包含乾燥錠劑。

【0121】 在一些態樣中，本發明提供製造雙層錠劑之方法，其中貝派地酸組合物包括膠體二氧化矽、硬脂醯富馬酸鈉或硬脂酸鎂。

【0122】 在一些態樣中，本發明提供製造雙層錠劑之方法，其中依折麥布組合物包括陰離子表面活性劑。

使用方法

【0123】 在一態樣中，本發明提供治療或預防心血管疾病之方法，該等方法包含投與包含以下之醫藥組合物：依折麥布及貝派地酸，其與選自由以下組成之群之潤滑劑混合：膠體二氧化矽、硬脂醯富馬酸鈉及硬脂酸鎂。

【0124】 在一態樣中，本發明提供治療或預防心血管疾病之方法，該等方法包含向有需要之個體投與包含以下之醫藥組合物：貝派地酸，其與選自由以下組成之群之潤滑劑混合：膠體二氧化矽、硬脂醯富馬酸鈉及硬脂酸鎂；依折麥布；及醫藥上可接受之賦形劑。

【0125】 在一態樣中，本發明提供治療或預防心血管疾病之方法，該等方法包含向有需要之個體投與包含以下之醫藥組合物：固定劑量之貝派地酸，其與選自由以下組成之群之潤滑劑混合：膠體二氧化矽、硬脂醯富馬酸鈉及硬脂酸鎂；固定劑量之依折麥布；及醫藥上可接受之賦形劑。

【0126】 在一些態樣中，本發明提供治療或預防心血管疾病之方法，該等方法包含投與固定劑量之本文揭示之醫藥組合物。

【0127】 在一些態樣中，本發明提供治療或預防異常血脂症之方法，該等方法包含投與包含以下之醫藥組合物：依折麥布及貝派地酸，其與選自由以下組成之群之潤滑劑混合：膠體二氧化矽、硬脂醯富馬酸鈉及硬脂酸鎂。

【0128】 在一些態樣中，本發明提供治療或預防異常血脂症之方法，該等方法包含向有需要之個體投與包含以下之醫藥組合物：貝派地酸，其與選自由以下組成之群之潤滑劑混合：膠體二氧化矽、硬脂醯富馬酸鈉及硬脂酸鎂；依折麥布；及醫藥上可接受之賦形劑。

【0129】 本發明組合物可用於預防或治療之異常血脂症包括但不限

於高脂血症及高密度脂蛋白(HDL)膽固醇之低血液含量。在某些實施例中，由本發明化合物預防或治療之高脂血症係家族性高膽固醇血症；家族性合併高脂血症；脂蛋白脂酶含量或活性減少或缺乏，包括由脂蛋白脂酶突變產生之減少或缺乏；高三酸甘油脂血症；高膽固醇血症；尿體(例如 β -OH丁酸)之高血液含量；Lp(a)膽固醇之高血液含量；低密度脂蛋白(LDL)膽固醇之高血液含量；極低密度脂蛋白(VLDL)膽固醇之高血液含量及非酯化脂肪酸之高血液含量。

【0130】 本發明提供改變患者之代謝代謝之方法，例如減少患者血液中LDL、減少患者血液中游離甘油三酯、增加患者血液中海密度脂蛋白(HDL)含量、減少患者血液中海低密度脂蛋白(VLDL)含量、減少患者血液中海低密度脂蛋白(VLDL)粒子之數目、減小患者血液中之VLDL粒子之大小、增加患者血液中海脂蛋白A-1 (ApoA1)之含量、減小患者血液中海脂蛋白B (ApoB)對載脂蛋白A-1 (ApoA1)之比率、增加患者血液中海DL對LDL之比率以及抑制皂化及/或非皂化脂肪酸合成，該等方法包含向患者投與可有效改變脂質代謝之量的包含以下之醫藥組合物：貝派地酸，其與選自由以下組成之群之潤滑劑混合：膠體二氧化矽、硬脂醯富馬酸鈉及硬脂酸鎂；依折麥布；及醫藥上可接受之賦形劑。

實例

【0131】 用兩種API之表徵以及個別參照產物之評估開始調配物研發。表徵溶解曲線、藥物-藥物及藥物-賦形劑相容性。此外，定義過程操作，並檢查過程控制策略。製造過程研發將濕粒化、摻和、壓縮及包衣鑑別為主要過程選項。在整個研發過程中評價風險以鑑別高風險調配物及過程變量並確定朝向研發控制策略的途徑。在研發後更新風險評價以便由於

改良之產品及過程理解來降低風險。

【0132】基於依折麥布之待決USP專論及貝派地酸之IND編號106,654中所列舉之分析方法選擇溶解參數(例如溶解介質、體積、裝置及攪動速度)。依折麥布之粒徑對於溶解係至關重要的；因此使用每一API之微粒化形式。根據ICH Q3B (R2)設定單一已知及未指定雜質之限值，以控制成品藥物產品中之雜質。

【0133】基於原料藥之性質、參照產物之表徵及可用於兩種化合物之其他資訊來定義目標產品品質概況(QTPP)。將關鍵品質屬性(CQA)鑑別為可能影響患者風險之彼等藥物產品屬性(安全性及效能)。本發明聚焦於受影響以實現對藥物產品調配或製造過程之現實改變之彼等CQA，即：分析、裝量一致性、溶解及降解產品。

【0134】最初，發現貝派地酸展現作為粒化材料之黏性行為。此行為導致藉由壓縮製造錠劑極具挑戰。為了解決此挑戰，藉由用膠體矽及纖維素黏合劑之混合物處理活性物來修改粒化過程。

【0135】用膠體二氧化矽及羥丙基纖維素(HPC-L)之混合物改變貝派地酸之粒化。使用HPC-L之溶液進一步使此摻合物粒化。藉由用月桂硫酸鈉(SLS)及聚維酮進行均質化改良依折麥布之溶解性。隨後使用流化床處理器之頂部噴霧附件將此分散液用於使賦形劑摻合物粒化。選擇Opadry AMBII白色88A180040作為包衣劑以避免依折麥布與聚乙二醇及/或聚乙醇醇之不相容性。

【0136】出於此研發之目的，利用來自Esperion Therapeutics, Inc.之含有貝派地酸膜包衣之錠劑(180 mg)之藥物產品及由MSD International GmbH (NDA號：21445)製造之Zetia® (依折麥布，10 mg)

作為參照產物。

【0137】 將目標分解為以下活動：研究原料藥一起及與選擇賦形劑之相容性；研發具有令人滿意之過程及穩定性特性之產品；使FDC產物之釋放曲線與QC及差別性溶解介質中之個別參照產物匹配。研究所研發之FDC產物以及參照產物(共投與之ETC-1002 (180 mg)錠劑及Zetia (10 mg))之藥物動力學。

【0138】 Zetia® (依折麥布)：Zetia可作為含有10 mg依折麥布之用於經口投與之錠劑商業購得。其於2002年在美國獲得批准(NDA號：21445)。

【0139】 貝派地酸(ETC-1002)錠劑：貝派地酸(ETC-1002)係經設計以降低LDL-C之升高含量並避免與現有之LDL-C降低療法相關之副作用的創新的首創新藥小分子。其意欲每天服用一次。

實例1

藥物釋放

【0140】 依折麥布及貝派地酸二者皆為BCS II類化合物(難溶及高滲透性)，且因此，藥物釋放係吸收之限速過程。對參照產物之藥物釋放曲線實施徹底評估。

【0141】 Zetia之多介質溶解：根據未決之USP專論實施溶解表徵(500 mL 0.45% SLS，於0.05 M乙酸鹽緩衝液中，pH 4.5溶解介質，裝置-II，50 rpm)。將溶解介質之溫度維持於 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 且使用HPLC測定釋放之藥物濃度。亦在交替pH下之另外兩種介質(具有0.45% w/v SLS之0.1 N HCl及具有0.45% w/v SLS之pH 6.8磷酸鹽緩衝液)中以研究藥物釋放。多介質溶解曲線示於表1及圖1中。

表1：Zetia之多介質溶解數據

產物	Zetia		
介質	0.1N HCl中之0.45% SLS	0.05M乙酸鹽緩衝液中之0.45% SLS，pH 4.5	0.05M磷酸鈉緩衝液中之0.45% SLS，pH 6.8
時間 (min)	藥物釋放%		
10	73.6	88.4	86.5
20	89.5	93.2	99.1
30	91.2	93.7	99.8
45	92.3	93.5	102.7

【0142】 Zetia在所有三種研究介質中皆展現快速溶解，其中在15分鐘內超過80%藥物釋放。依折麥布之水溶解性極低；然而，使用0.45% SLS啟用下沉條件。

【0143】 貝派地酸錠劑之多介質溶解. 根據IND號106,654中詳述之溶解方法實施溶解表徵。溶解條件係900 mL磷酸鹽緩衝液(pH 6.8)，使用50 rpm下之裝置-II。數據與提供於表2及圖2中。

表2：貝派地酸錠劑之多介質溶解數據

產物	貝派地酸錠劑		
介質	0.1N HCl	乙酸鹽緩衝液，pH 4.5	磷酸鹽緩衝液，pH 6.8
時間 (min)	藥物釋放%		
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

【0144】 貝派地酸具有兩個羧酸官能基(-COOH)，其使得溶解性具

有pH依賴性，如此多介質溶解研究中所觀察。在0.1 N HCl及乙酸鹽緩衝液(pH 4.5)中觀察到低溶解值，然而在QC介質(磷酸鹽緩衝液，pH 6.8)中，在20分鐘內釋放超過85%之藥物。

【0145】 參照產物之物理化學表徵概述於表3中。

表3：參照產物之物理屬性

參數	Zetia	貝派地酸錠劑
商標名稱	Zetia® (依折麥布)	不適用
通用名稱	依折麥布，10 mg	貝派地酸，180 mg
製造商	MSD International GmbH, Inc.，即Merck & Co. Inc.之子公司	Esperion Therapeutic. Inc.
劑型	錠劑	錠劑
標示量	每一未包衣之錠劑含有10 mg依折麥布	每一膜包衣之錠劑含有180 mg貝派地酸
批號	L015901	N460335
失效日	12-2017	不可用
包裝	30片錠劑之HDPE (NDC 66582-414-31)包裝	30片錠劑之HDPE容器包裝
外觀	白色細長斜面錠劑，在一側上凹刻「414」且另一側平坦	橢圓形、白色至米色膜包衣錠劑，在一個面上凹刻「ABC」，且在相對面上凹刻000
經包衣/未包衣	未包衣	經包衣
平均重量(mg)	100.2	310.3
長度(mm)	8.24 - 8.26	14.03 - 14.06
厚度(mm)	4.65 - 4.67	4.62 - 4.63
硬度(N)	48 - 50	125 - 135
崩解時間	3 - 4 min	5 - 6 min
pH (100 mL純化水中之1片錠劑)	6.8	6.3

藉由Karl Fischer之水含量(% w/v)	2.46		5.48
分析(%)	100.0		99.8
相關物質	雜質	%	未檢測到未指定之雜質
	環狀醚	0.07	
	RRS異構物	未檢測到	
	EZT ⁽¹⁾ 21 (酮雜質)	BLOQ	
	單一最大未指定之雜質	0.06	
	總雜質	0.13	
賦形劑	交聯羧甲基纖維素鈉、乳糖一水合物、硬脂酸鎂、微晶纖維素、聚維酮及月桂硫酸鈉		澱粉羥乙酸鈉、乳糖一水合物、微晶纖維素、羥丙基纖維素、膠體二氧化矽、硬脂酸鎂、Opadry白色-85F18422
⁽¹⁾ EZT (依折麥布)			

【0146】 基於參照產物標記及相關文獻，表4列示Zetia (10mg)之預測組成。由Esperion提供之貝派地酸180 mg錠劑之組成詳述於表5中。

表4：Zetia 10 mg錠劑之預測組成

系列號	成分	mg/錠劑
01	依折麥布	10
02	乳糖一水合物	50-60
03	微晶纖維素	10-30
04	聚維酮	3-5
05	交聯羧甲基纖維素鈉	6-10
06	月桂硫酸鈉	1-3
07	硬脂酸鎂	1
Zetia之總重量		100

表5：貝派地酸180 mg錠劑之組成

系列號	成分	mg/錠劑
01	貝派地酸	180
02	微晶纖維素	51
03	乳糖	30
04	澱粉羥乙酸鈉	21
05	羥丙基纖維素	12
06	膠體二氧化矽	1.5
07	硬脂酸鎂	4.5
08	Opadry白色(85F18422)	9
膜包衣之貝派地酸錠劑之總重量		309

固定劑量組合(FDC)產品

【0147】 目標產品品質概況(QTPP)係藥物產品之特徵之前瞻性概述，其理想地將實現以確保期望品質，同時考慮藥物產品之安全性及效能。QTPP係品質設計(QbD)方法之基本要素，且構成藥物產品設計之基礎。FDC產物之QTPP設置係如表6中所列示。

表6：FDC之目標產品品質概況

QTPP要素	目標	理由
劑型	錠劑	錠劑係投與患者最佳及方便之劑型。
投與路徑	經口	其係達成期望效能及安全性目標之最佳投與途徑。
劑量強度	10 mg依折麥布 + 180 mg貝派地酸	有效降低脂質含量之固定劑量組合。
藥物動力學	生物等效於個別參照藥物產品RLD	對兩種個別參照產物之生物等效性要求。需要確保快速起效及效率。
穩定性	於室溫下至少24個月之儲放壽命	需要商業化。等效於參照產物或比參照產物更好。
藥物產品	物理屬性	醫藥等效性要求。符合相同藥典或其他適用

品質 屬性	鑑別	(品質)標準(即，屬性(identity)、分析、純度及品質)
	分析	
	裝量一致性	
	溶解	
	降解產物	
	殘餘溶劑	
	水含量	
	微生物限制	
容器封閉系 統	具有含乾燥劑之兒童防護(CR)帽之HDPE瓶	需要達成目標儲放壽命並確保運輸期間之完整性用於安全性及商業要求。
投與/與標記 同時發生	基於PK研究之結果確定	對於所提出之劑型之有效性。

【0148】 表7概述依折麥布(10 mg)及貝派地酸(180 mg) FDC之品質屬性並指示將哪種屬性分類為關鍵品質屬性(CQA)。在研發研究期間研究了可能受調配物及/或過程變量影響之CQA。不研究不太可能受調配物及/或過程變量影響之CQA。然而，該等CQA仍係QTPP之目標要素，並經由良好醫藥品質系統及控制策略得到保證。

表7：FDC產物CQA

藥物產品之品質屬性		目標	是否是CQA?	理由
物理屬性	外觀	患者可接受之顏色及形狀。未觀察到可視錠劑缺陷	否	顏色、形狀及外觀與安全性及效能不直接相關。因此，其並不重要。設定目標以確保患者可接受性。
	氣味	無令人不快的氣味	否	通常，明顯的氣味與安全性及效能不直接相關，但氣味會影響患者可接受性。對於此產品，原料藥及賦形劑皆無令人不快的氣味。
	大小	與當前產品類似或可接受地更大	否	為了便於吞嚥及患者接受。
	易碎性	NMT 1.0% w/w	否	易碎性係根據錠劑之藥典要求之常規測試。NMT 1.0% w/w之平均重量損失之目標確保對患者安全性及效能之影響較低，並最小化客戶投訴。
鑑別		對依折麥布及貝派地酸呈陽性	是	鑑別對安全性及效能至關重要。此CQA可由品質管理系統有效控制，並將在藥物產品發佈時進行監測。將不會研究此CQA。
分析		100% w/w標示量之兩種活性物	是	分析變化會影響安全性及效能。過程變量可能會影響藥物產品之分析。因此，在整個研發中將對分析進行評估。
裝量一致性(CU)		符合USP <905>劑量單位之一致性	是	裝量一致性之變化會影響安全性及效能。調配物及過程變量二者皆可能影響裝量一致性。因此，將評估此CQA。

藥物產品之品質屬性	目標	是否是CQA?	理由
溶解	30分鐘時針對依折麥布及貝派地酸之NLT 80% (Q)	是	不符合溶解規範會影響生物利用度。調配物及過程變量二者皆影響溶解曲線。將在整個研發中對此CQA進行研究
降解產物	指定雜質：NMT 0.2% 任何未鑑別之雜質：NMT 0.2% 總雜質：NMT 1.0%	是	將基於ICH鑑別及資格臨限值進行監測雜質。將在整個調配物研發及穩定性評估中研究此CQA。
殘餘溶劑	USP <467>選項1	是	殘餘溶劑可影響安全性。然而，藥物產品製造過程中未使用溶劑，且藥物產品符合USP <467>選項1。因此，調配物及過程變量不太可能影響此CQA。
微生物列舉測試	符合USP <61>及USP <62>	是	不符合微生物限制將影響患者安全性。其將在製造過程中進行控制。因此，將不詳細論述此CQA。

溶解方法

【0149】 貝派地酸及依折麥布FDC產物之溶解方法研發。表8顯示用於量測自FDC產物之藥物釋放之溶解方法。使用常見層析條件利用不同注射體積估計兩種活性物之藥物釋放曲線。

表8：用於個別參照產物之QC測試之溶解方法

溶解條件	依折麥布錠劑 (根據USFDA數據庫)	貝派地酸錠劑資訊
設備	USP裝置-II	USP裝置-II
旋轉速度(rpm)	50	50
體積(mL)	500	900
溶解時間	10、20、30及45分鐘	10、20、30、45 min及無限時間點(於250 RPM下額外15 min)
溶解介質	SLS於0.05M乙酸鹽緩衝液中，pH 4.5	50 mM磷酸鹽緩衝液，pH 6.8

依折麥布差別性溶解方法之方法研發

【0150】 依折麥布展現差的水溶解性(於所有pH下皆不溶於水性介質)；因此，在溶解介質中納入SLS係必需的。

【0151】 QC溶解介質，即0.05 M乙酸鹽緩衝液中之0.45% SLS (pH 4.5)在15分鐘內產生超過85%之藥物釋放。評估降低濃度之SLS及可變體積之溶解介質以鑑別參照產物之溶解之適宜區別。

【0152】 表9及圖3顯示不同溶解條件下參照產物組合之溶解數據。

表9：具有不同溶解介質之組合參照產物的溶解曲線

產物	貝派地酸 +Zetia參照產物		
介質	介質1：500 mL；乙 酸鹽緩衝液中之0.1% SLS，pH 4.5	介質2：900 mL；乙 酸鹽緩衝液中之 0.1% SLS，pH 4.5	介質3：900 mL； 乙酸鹽緩衝液中之 0.2% SLS，pH 4.5
時間(min)	藥物釋放% (依折麥布)		
15	44.0	74.7	87.8
30	41.5	75.6	99.3
45	4.20	74.6	102.9

【0153】 基於所獲得之溶解曲線，提出介質2 (900 mL乙酸鹽緩衝液，pH 4.5，具有0.1% SLS)為差別性介質。未選擇介質1及3，此乃因介質3 (0.2% SLS)顯示劑量傾瀉(在QC釋放介質中亦觀察到)且介質1 (減少體積之介質)顯示釋放完全藥物之下沉條件不足。

【0154】 FDC原型調配物(批號：4759-S1-096)顯示在差別性溶解介質中與組合之參照產物(Zetia (10 mg)+ 貝派地酸錠劑(180 mg))相當之釋放。在表10及圖4中所示之實例中展現方法之差別性能力。

【0155】 為了理解溶解介質之差別性能力，監測以下兩批之溶解曲線：

- 批號：4759-S1-096 - 均勻化依折麥布，且頂部噴霧粒化
- 批號：4490-S1-047 - 依折麥布與賦形劑(稀釋劑及超崩解劑)混合，之後濕粒化。

【0156】 與依折麥布未均勻化之其他批次相比，預期具有均質化API之批次(批號：4759-S1-096)具有更快之釋放曲線。表10顯示與依折麥布錠劑(10 mg)之溶解比較的結果。溶解條件如下：0.05 M乙酸緩衝液中之0.1% SLS，pH4.5。USP裝置-II，50 rpm，900 mL。

表10：所選溶解介質之差別性能力之評估

產物	Zetia (10 mg) + 貝派地酸(180 mg) 錠劑 (參照產物)	FDC產物	FDC產物
批號(Batch /Lot No.)	L015901+N460335	4759-S1-096	4490-S1-047
時間(min)	藥物釋放 % (依折麥布)		
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

【0157】 差別性溶解介質反映了依賴麥布粒化之處理差異並與預期之溶解行為相關。確認了所選介質之差別性能力。發現Zetia (10 mg) + 貝派地酸(180 mg) (參照產物)之溶解曲線與測試FDC產物(批號：4759-S1-096)相當。

貝派地酸之差別性溶解方法之方法研發

【0158】 QC釋放介質(磷酸鹽緩衝液，pH 6.8)顯示劑量傾瀉(在15分鐘內約90%)。使用USP裝置II以50 rpm用1000 mL不同溶解介質實施表面活性劑濃度(0.1%至0.45%)的最佳化。

【0159】 對Zetia (10 mg) + 貝派地酸(180 mg)參照產物實施溶解，且溶液數據示於表11及圖5中。

表11：貝派地酸之差別性溶解方法之研發之方法研究數據

時間點 (分鐘)	介質1：乙酸鹽緩衝液中 之0.1% SLS，pH 4.5	介質2：乙酸鹽緩衝液中 之0.45% SLS，pH 4.5	介質3：0.2M磷酸 鹽緩衝液，pH 6.8
	藥物釋放% (貝派地酸)		
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

【0160】 介質1 (乙酸鹽緩衝液中之0.1% SLS，pH 4.5)顯示較慢之釋放曲線，且在2 hr內未觀察到完全恢復。介質3 (0.2 M磷酸鹽緩衝液，pH 6.8)顯示傾瀉行為。介質2 (乙酸鹽緩衝液中之0.45% SLS，pH 4.5)顯示貝派地酸之明顯逐漸溶解曲線。因此，將乙酸鹽緩衝液中之0.45% SLS (pH 4.5，1000 mL，50 rpm，USP App-II)最終確定為差別性溶解條件。

【0161】 利用調配物中貝派地酸之粒徑之微小變化展現方法之差別性能力，並示於表12及圖6中。

表12：貝派地酸錠劑(參照產物)對具有較粗及細級貝派地酸之FDC-單層錠劑的比較溶解曲線

ETC- 1002之溶解比較			
溶解條件：乙酸鹽緩衝液中之0.45% SLS，pH 4.5，1000 mL，50 rpm，USP			
產物	貝派地酸錠劑 (參照產物)	利用較粗級貝派地酸之試驗	利用較細級貝派地酸之試驗
API之PSD		保留%/通過%	
60號保留/通過		32.0/68.0	11.5/88.5
批號(Batch /Lot No.)	N460335	4759-S1-098A	4759-S1-110
時間(min)	藥物釋放% (貝派地酸)		
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
F2值		46.0	73.0

【0162】 正如所預期，具有較粗級貝派地酸(60號保留/通過= 32/68)之批料與具有較細級貝派地酸(60號保留/通過= 11.5/88.5)之批料相比顯示更低之釋放。溶解曲線之差異(由於活性物之粒徑變化)反映了所選溶解條件之差別性能力。

5 原料藥

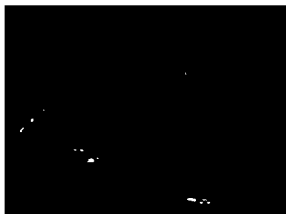
【0163】 貝派地酸係自Esperion Therapeutics, Inc.獲得且依折麥布

係購自Teva API India Ltd。

5.1 物理性質

【0164】 表13給出兩種API之物理性質。

表13：依折麥布及貝派地酸之物理性質

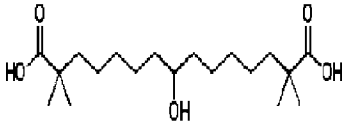
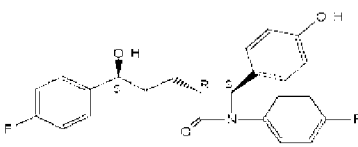
性質	說明		
	貝派地酸	依折麥布	
外觀	白色至米色晶體粉末。	白色晶體粉末。	
晶體習性	六角形/刀片	聚集	
吸濕性	吸收/解吸等溫線與貝派地酸係非吸濕性的一致	吸濕性	
容積密度(gm/mL)	0.310	0.19	
敲緊密度(gm/mL)	0460	0.27	
可壓縮性指數(CI)	32.6 (極差)	29.6 (差)	
Hausner比(HR)	1.48 (極差)	1.42 (差)	
Flowdex	18mm孔(55.55)	20 mm孔(50)	
水中之溶解性	幾乎不溶於水。	幾乎不溶於水。	
粒徑分佈	PSD數據		藉由Malvern
	篩號	保留%	
	60號	32.0	
	80號	13.8	
	120號	10.4	
	120號通過	43.8	
顯微照片(40倍)			

【0165】 貝派地酸及依折麥布之可壓縮性指數分別為32.6 %及29.60 %且Hausner比分別為1.48及1.42表明API之流動性極差

5.2 化學性質：

【0166】 化學性質詳述於表14中。

表14：依折麥布及貝派地酸之化學性質

性質	說明	
	貝派地酸	依折麥布
結構式		
化學名稱	8-羥基-2,2,14,14-四甲基十五碳二酸	(3R,4S)-1-(4-氟苯基)-3-[(3S)-3-(4-氟苯基)-3-羥基丙基]-4-(4-羥基苯基)氮雜環丁-2-酮.
分子式	C19H36O5	C24H21F2NO3
分子量	344.49 g/mol	409.4 g/mol
熔點	88°C - 91°C	164°C - 166°C
pKa	4.88、5.60 (藉由電位滴定測定)	9.75 (藉由電位滴定測定)

5.2.1 多型性

【0167】 依折麥布原料藥具有不同多形體/水合物形式。無水(命名為形式A)

水合物形式(命名為形式B)

【0168】 兩種多晶型展現相同物理化學性質。對於FDC醫藥研發，使用依折麥布之無水形式(形式A)。

【0169】 貝派地酸係晶體粉末，無多晶型之證據。

5.2.2 化學穩定性

【0170】 實施貝派地酸之強制降解以研究雜質分佈、降解路徑，並促進穩定性指示方法之研發。此外，在調配物及過程設計及研發期間使用自強制降解研究獲得之知識，以防止產生雜質。指定之應力條件意欲達成

5-20%之降解。將受應力樣品與未受應力樣品(對照)進行比較。

【0171】 表15中列出了貝派地酸之強制降解條件及結果。

表15：貝派地酸之強制降解數據之概述

暴露於(1)	分析 %	降解%								
		RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	總
		0.94	0.97	1.03	1.04	1.25	1.28	1.95	2.29	雜質
未受應力之貝派地酸	99.0									
HCl	98.7	--	--	0.06	--	--	1.03	--	--	1.09
NaOH	117.3(2)				0.22				0.85	1.07
H2O2	100.4	--	--	--	--	--	--	--		--
熱，溶液105°C	97.7	0.07						2.09	0.56	2.72
熱，固態105°C	95.8		0.08		0.20	0.06		2.06		2.40
照片，固態	99.2									

(1)針對每一壓力源製備適當對照試樣，但未示於上表中。(2) NaOH 結果中之w/w%貝派地酸不同於約100%之預期值，此乃因注射之前之非量化中和

【0172】 在應力測試研究期間未觀察到貝派地酸之純度特性之顯著變化。此指示API在所有研究條件下皆穩定。

【0173】 依折麥布之強制降解數據之概述提供於表16中。

表16：依折麥布之強制降解數據之概述

暴露於以下各項	分析(%)	降解%			
		EZT-醯胺	EZT環狀醚	EZT-酮	總量 (未指定及指定)
未受應力之依折麥布	100.0	ND	0.07	ND	0.12
5.0 mL原液 + 1mL 1N HCl，於RT下24 hr	97.9	ND	0.09	ND	0.83
5.0 mL原液 + 0.1 mL 1N NaOH，於RT下30 min	83.1	1.06	9.23	ND	14.66
5.0 mL原液 + 1mL H2O2 30%，於RT下24 hr	97.0	ND	0.75	ND	0.91
5.0 mL原液，於太陽櫃中，765W/m2，於35°C下15 hr	95.0	ND	0.40	0.05	1.57
5.0 mL原液 + 於80°C下加熱30 min	93.1	ND	4.81	ND	5.67
21.41 mg固體 + 於80°C下加熱24 hr	96.3	ND	0.09	ND	0.14
18.48 mg固體，於太陽櫃中，765 W/m2，於35°C下24 hr	98.0	ND	0.06	ND	0.22

【0174】 已觀察到依折麥布相對不穩定，特別是在暴露於鹼 (NaOH)及過氧化物(H2O2)時。鑑別之主要降解產物係EZT環狀醚。然而，在固體形式下，其對熱及光照射係穩定的。因此，將依折麥布分類為對鹼及過氧化物敏感。

5.3 生物性質

【0175】 表17中給出生物性質。

表17：貝派地酸及依折麥布之生物性質

性質	說明	
	貝派地酸	依折麥布
類別	低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)降低劑	膽固醇吸收抑制劑
最大建議劑量	180 mg，一天一次	10 mg，一天一次，與食物一起或不一起服用。
BCS種類	BCS II類	BCS II類
Log分配係數 (log p)	辛醇/水: 4.328 辛醇/ pH 3.5緩衝劑:4.382	正辛醇：0.1N HCl:4.52 正辛醇：pH 7：4.51

5.4 原料藥屬性之風險評價

【0176】 實施原料藥屬性之風險評估以評估每一屬性對藥物產品CQA之影響。整個醫藥研發中使用之相對風險分級系統概述於表18中。評價結果及隨附理由提供於表19、表20、表21及表22中。將每一原料藥屬性之相對風險分級為高、中等或低。可能對藥物產品CQA具有重大影響之彼等屬性值得進一步研究，而對藥物產品CQA影響較小之彼等屬性則無需進一步研究。

表18：相對風險分級系統之概述

低	廣泛接受之風險。無需進一步研究。
中等	風險可接受。可能需要進一步研究以降低風險。
高	風險不可接受。需要進一步研究以降低風險。

表19：貝派地酸之風險評價

藥物產品	原料藥屬性								
	固態形式	粒徑分佈	溶解性	水分含量	化學穩定性	流動性質	吸濕性	總雜質	殘餘溶劑
CQA									
分析	低	低	低	低	低	中等	低	低	低
裝量一致性	低	低	低	低	低	中等	低	低	低
溶解	低	中等	中等	低	低	低	低	低	低
降解產物	低	低	低	低	低	低	低	中等	低

表 20：貝派地酸之原料藥屬性對藥物產品 CQA 之影響的風險評價理由

原料藥屬性	藥物產品 CQA	理由
固態形式	分析	原料藥固態形式不影響錠劑分析及 CU。風險較低。
	裝量一致性	
	溶解	貝派地酸無任何多晶型。貝派地酸之固態對溶解沒有影響。風險較低。
	降解產物	用於研發之貝派地酸之固體形式係穩定的；其對降解產物沒有貢獻。風險較低。
PSD	分析	調配物中之貝派地酸量超過 40%。風險較低。
	裝量一致性	
	溶解	貝派地酸具有低溶解性。PSD 可能會影響溶解性，且因此影響溶解。風險係中等的。
	降解產物	粒徑不影響降解產物。風險較低。
溶解性	分析	溶解性對分析及裝量一致性沒有影響。風險較低。
	裝量一致性	
	溶解	貝派地酸具有低溶解性，其可能會影響溶解。風險係中等的。
	降解產物	溶解性不影響錠劑降解產物。風險較低。
水分含量	分析	貝派地酸無吸濕性。原料藥之水分含量不影響分析、

原料藥屬性	藥物產品CQA	理由
	裝量一致性	CU、溶解及降解產物。風險較低。
	溶解	
	降解產物	
化學穩定性	分析	貝派地酸係化學穩定的。原料藥之化學穩定性對分析、CU、溶解及降解產物之影響最小。風險較低。
	裝量一致性	
	溶解	
	降解產物	
	分析	貝派地酸具有差的流動性質，其可對分析及CU具有影響。風險係中等的。
	裝量一致性	
流動性質	溶解	原料藥之流動性不太可能影響其降解路徑或溶解性。風險較低。
	降解產物	
	分析	貝派地酸無吸濕性，因此其不太可能影響藥物產品之分析、裝量一致性、溶解及降解產物。風險較低。
吸濕性	裝量一致性	
	溶解	
	降解產物	
總雜質	分析	總雜質控制在原料藥規範(NMT 2.0%)中。雜質限制符合ICH Q3A建議。在此範圍內，製程雜質不太可能影響分析、CU及溶解。風險較低。
	裝量一致性	
	溶解	

原料藥屬性	藥物產品CQA	理由
	降解產物	作為潛在降解物之製程雜質可能會隨著時間之推移而增加。風險係中等的。
殘餘溶劑	分析	殘餘溶劑控制在原料藥規範中並符合USP <467>。在控制
	裝量一致性	含量下，殘餘溶劑不太可能影響分析、CU、溶解及降
	溶解	解。風險較低。
	降解產物	

表21：依折麥布之風險評價

藥物產品 CQA	依折麥布之原料藥屬性								
	固態 形式	PSD	溶解性	水分含量	化學穩定 性	流動性質	吸濕性	製程 雜質	殘餘溶劑
分析	低	中等	低	低	低	中等	低	低	低
裝量一致性	低	中等	低	低	低	中等	低	低	低
溶解	低	高	中等	低	低	低	低	低	低
降解產物	低	低	低	低	中等	低	低	中等	低

表22：原料藥屬性對藥物產品CQA之影響的風險評價理由

原料藥屬性	藥物產品CQA	理由
固態形式	分析	使用依必麥布之無水形式進行研發。無水及水合物形式二者顯示類似物理及化學性質，其不會影響分析、裝量一致性、溶解、降解產物。 風險較低。
	裝量一致性	
	溶解	
	降解產物	
PSD	分析	小粒徑及寬PSD可能不利地影響摻和流動性。在極端情形下，差的流動性可影響分析。風險係中等的。
	裝量一致性	粒徑分佈對原料藥流動性有直接影響，且最終對CU有影響。與賦形劑混合不當可能導致分析及裝量一致性之問題。風險係中等的。
	溶解	原料藥具有低溶解性。PSD可能影響溶解性，且因此影響溶解。風險較高。
	降解產物	粒徑不太可能影響降解產物。風險較低。
溶解性	分析	溶解性不太可能對分析及裝量一致性具有影響。風險較低。
	裝量一致性	
	溶解	依折麥布展現在生理pH範圍內之低溶解性。原料藥溶解性影響溶解。風險係中等的。
	降解產物	溶解性不太可能影響錠劑降解產物。因此，風險較低。
水分含量	分析	水分控制在原料藥規範(NMT 1.5%)中。因此，其不太可能影響
	裝量一致性	

原料藥屬性	藥物產品CQA	理由
	溶解	分析、裝量一致性及溶解。風險較低。
	降解產物	
化學穩定性	分析	總雜質控制在原料藥規範(NMT 0.5%)中。雜質限制符合
	裝量一致性	
	溶解	ICH Q3A建議。在此範圍內，製程雜質不太可能影響分析、CU及溶解。風險較低。
	降解產物	原料藥之雜質可能影響調配物雜質特性。風險係中等的。
流動性質	分析	依折麥布具有差的流動性質，其可對分析及CU具有影響。風險係中等的。
	裝量一致性	
	溶解	原料藥之流動性不太可能影響其降解路徑或溶解性。風險較低。
	降解產物	
吸濕性	分析	依折麥布具有吸濕性；然而，在顆粒中，以NMT 2.0% w/w之限制控制LOD。此外，包裝有乾燥劑之HDPE確保物理穩定性。風險較低。
	裝量一致性	
	溶解	
	降解產物	
製程雜質	分析	總雜質控制在原料藥規範(NMT 0.15%)中。雜質限制符合ICH Q3A建議。在此範圍內，製程雜質不太可能影響分析、CU及溶解。風險較低。
	裝量一致性	
	溶解	
	降解產物	製程雜質在穩定時可能增加。風險係中等的。
殘餘溶劑	分析	殘餘溶劑控制在原料藥規範中並符合USP <467>。在控制含量下，殘餘溶劑不太可能影響分析、CU、溶解及降解。風險較低。
	裝量一致性	
	溶解	
	降解產物	

5.5 藥物-藥物相互作用

【0177】 正在研發之固定劑量組合產品係兩種原料藥之新穎組合，且因此認為活性物彼此相容性之確定係關鍵的。經由HPLC分析呈固態之比率為1:18 (依折麥布: 貝派地酸)之原料藥之二元混合物來評價活性物之相容性。將樣品分別在60°C 及40°C / 75%RH下在敞口及封閉容器中儲存2週及4週。針對加速條件(40°C / 75% RH)及60°C之敞口(受應力)樣品評估降解產物。亦實施樣品之分析。結果概述於表23中。

表23：藥物-藥物相容性研究結果

樣品	條件	EZT 環狀 醚	RRS 異構 物	EZT 21 (酮雜質)	SMUI	總 雜質	分析	
依折麥布	初始	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	0.90	ND	0.38	0.19	2.34	99.5	
	/ 75% RH敞口							
貝派地酸	初始	未生成未指定之雜質					101.7	
	2W 60°						100.2	
	4W 40°C						103.7	
	/ 75%							
							EZT	貝派地 酸
依折麥布 + 貝派地 酸	初始	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	ND	ND	0.04	0.13	0.17	99.0	98.2
	/ 75%							

【0178】 在加速條件下，活性物中之每一者在彼此存在下之任何雜

質無顯著增加，且發現分析在可接受限制內。因此，可認為貝派地酸及依折麥布係化學相容的。

5.6 賦形劑

【0179】 基於個別參照產物中所用之賦形劑、賦形劑相容性研究及批准藥物產品中之先前使用來選擇組合藥物產品中使用之賦形劑。藥物-賦形劑相容性研究將兩種API與所選賦形劑組合。

5.6.1 藥物-賦形劑相容性研究

【0180】 使用賦形劑及兩種API一起呈固態之所需比率之三元混合物的HPLC分析評價賦形劑-原料藥相容性。將樣品分別在60℃及40℃ / 75%RH下在敞口及封閉容器中儲存2週及4週。評估用作填充劑、崩解劑、黏合劑及潤滑劑之常見賦形劑。使用HPLC分析評價每一API的降解物含量(相關物質)以量化任何不相容性之情形下之降解。在加速條件(40℃ / 75% RH)及60℃下針對敞口(應力)樣品評估降解產物。當在敞口(應力)條件下觀察到之降解顯著增加時，評估在加速條件(40℃ / 75% RH)下保持封閉之樣品。亦實施樣品之分析。結果概述於表24中。

【0181】 表25闡述兩種活性物一起與調配物中使用之賦形劑的相容性研究。

表24：藥物-賦形劑相容性研究之批料

系列號	成分	批號	比率
1	(依折麥布 + 貝派地酸)+ Pharmatose 200M	4490-CO-014-O	1:1
2	(依折麥布 + 貝派地酸)+ Avicel PH- 102	4490-CO-014-P	1:1
3	(依折麥布 + 貝派地酸)+ Kollidon 30	4490-CO-014-Q	1:0.5

4	(依折麥布 + 貝派地酸)+ HPC-L	4490-CO-014-R	1:0.5
5	(依折麥布 + 貝派地酸)+ Kolliphor SLS Fine	4490-CO-014-T	1:0.5
6	(依折麥布 + 貝派地酸)+ Primojel	4490-CO-014-V	1:0.5
7	(依折麥布 + 貝派地酸) +Aerosil 200P	4490-CO-014-W	1:0.1
8	(依折麥布 + 貝派地酸) + 硬脂酸 鎂	4490-CO-014-X	1:0.1
9	(依折麥布 + 貝派地酸) + Opadry 白色(85F18422)	4490-CO-014-Z	1:0.25

表25：藥物-賦形劑相容性研究結果

樣品	條件	EZT 環狀 醚	RRS 異構 物	EZT 21 (酮 雜質)	SMUI	總 雜質	分析	
							EZT	貝派 地酸
依折麥布 + 貝派地酸 + Pharmatose 200M)	初始	ND	ND	ND	ND	ND	103.1	98.2
	2W 60°敞□	ND	ND	0.04	ND	0.04	97.0	96.8
	4W 40°C / 75%RH敞□	ND	ND	0.05	0.04	0.09	97.8	99.9
依折麥布 + 貝派地酸 + Avicel PH-102	初始	ND	ND	ND	ND	ND	95.2	101.6
	2W 60°敞□	ND	ND	0.04	0.03	0.07	97.4	96.3
	4W 40°C / 75%RH敞□	ND	ND	0.04	0.02	0.06	99.0	99.4
依折麥布 + 貝派地酸 + Kollidon 30	初始	ND	ND	0.03	ND	0.03	98.0	98.6
	2W 60°敞□	ND	ND	0.08	ND	0.08	99.9	95.0
	4W 40°C / 75%RH敞□	0.13	ND	0.16	0.02	0.35	99.3	95.7
依折麥布 + 貝派地酸 + HPCL	初始	ND	ND	0.03	ND	0.03	101.1	95.9
	2W 60°敞□	0.11	ND	0.15	0.10	0.039	99.4	98.2
	4W 40°C / 75%RH敞□	0.34	ND	0.06	0.2	0.46	101.1	96.4

樣品	條件	EZT 環狀 醚	RRS 異構 物	EZT 21 (酮 雜質)	SMUI	總 雜質	分析	
							EZT	貝派 地酸
	4W 40°C / 75%RH 封閉	ND	ND	ND	ND	0.02	未進行	
依折麥布 + 貝派地酸 + Kolliphor SLS細	初始	ND	ND	0.03	ND	0.03	99.1	101.6
	2W 60°敞□	ND	ND	0.04	ND	0.04	96.5	100.7
	4W 40°C / 75%RH敞□	ND	ND	0.04	ND	0.04	97.4	99.5
依折麥布 + 貝派地酸 + Primojel (批號4490- CO- 014-V)	初始	ND	ND	0.03	ND	0.03	97.3	102.3
	2W 60°敞□	ND	ND	0.05	ND	0.05	98.1	101.9
	4W 40°C /75%RH敞 □	ND	ND	0.04	ND	0.04	98.3	99.8
依折麥布 + 貝派地酸 + Aerosil 200P	初始	ND	ND	ND	ND	ND	95.9	101.1
	2W 60°敞□	ND	ND	0.07	0.04	0.11	104.4	98.5
	4W 40°C / 75%RH敞□	ND	ND	0.04	0.04	0.08	97.7	103.6
依折麥布 + 貝派地酸 + 硬脂酸鎂	初始	ND	ND	ND	ND	ND	99.8	101.1
	2W 60°敞□	ND	ND	0.06	ND	0.06	98.7	99.5
	4W 40°C / 75%RH敞□	ND	ND	0.05	0.02	0.07	99.1	100.9
依折麥布 + 貝派地酸 + Opadry白色(85F18422)	初始	ND	ND	0.03	ND	0.03	102.9	104.8
	2 W 60°C 敞 □	9.05	ND	0.13	1.38	11.06	91.7	100.7
	4W 40°C / 75%RH敞□	6.26	ND	6.32	0.95	7.66	91.8	101.2
	4W 40°C / 75%RH 封閉	6.27	ND	0.08	0.11	0.29	-	

【0182】 對於貝派地酸，未觀察到外觀之顯著變化；然而，在40°C / 75% RH下，對於敞口依折麥布觀察到環狀醚雜質增加。高溫度及濕度的組合可能會觸發此降解。然而，在貝派地酸及賦形劑存在下，依折麥布被稀釋，且熱及濕度之影響可降低。

【0183】 當與HPC-L組合在敞口容器中於40°C / 75% RH下維持4W時，觀察到依折麥布環狀醚增加。然而，發現此藥物 - 賦形劑組合在封閉容器中時在4W 40°C / 75% RH下係相容的。HPC-L用於貝派地酸之粒化，且不與依折麥布直接接觸；因此，在最終調配物中選擇賦形劑。

【0184】 除了Opadry白色之外，依折麥布及貝派地酸二者之分析值皆與初始樣品相當，其中觀察到依折麥布之分析值下降以及雜質含量增加。隨著在所有條件下雜質之增加，發現賦形劑、Opadry白色(85F18422)不相容。重要的是應注意，貝派地酸單產物之參照產物係經包衣錠劑，而參照產物Zetia係未包衣錠劑。固定劑量組合之目標係經包衣錠劑。因此，提出了與無聚乙二醇及聚乙烯醇(研究Opadry之主要組分)之另一Opadry系統的相容性研究。

5.6.2 賦形劑等級之選擇

【0185】 基於藥物-賦形劑相容性研究之結果，選擇與參照產物調配物相同之賦形劑用於研發固定劑量組合產品。在隨後之調配物研發研究中研究調配物中使用之賦形劑的含量。

乳糖一水合物(Pharmatose® 200M)：

【0186】 乳糖一水合物常用作填充劑。通常，使用濕粒化方法在製備錠劑時使用細級乳糖。選擇來自DFE Pharma之Pharmatose® 200M (一種乳糖一水合物)。Pharmatose 200M之粒徑分佈數據顯示超過90%之粒子

之大小小於100 μm 且容積密度為0.56 g/cm³。

微晶纖維素(Avicel® PH-102)：

【0187】 微晶纖維素廣泛用作直接壓縮及碾壓中之填充劑。由於其具有纖維性及延展性，因此其在壓實期間經歷塑性變形。微晶纖維素(Avicel® PH-102)在目前之貝派地酸錠劑調配物中用作稀釋劑，具有較大之粒徑(100 μm)，其有助於提供更佳摻和流動性質。水分含量係3.0-5.0%，且容積密度係0.28-0.33 g/cc。

羥丙基纖維素(HPC-L)：

【0188】 羥丙基纖維素係纖維素之部分取代之聚(羥丙基)醚。羥丙基纖維素可以具有不同溶液黏度之許多不同等級商購。調配物中欲使用之等級係常規等級之細粉末，其黏度範圍為6.0至10.0 mPa.s，其主要用作錠劑劑型中之黏合劑。

聚維酮K30 (Kollidon® 30)：

【0189】 聚維酮(Kollidon® 30)係中等分子量等級之聚維酮，K值為27.0-32.1。其用途廣泛且廣泛用作錠劑及顆粒中之黏合劑。在目前之調配物中，聚維酮之水溶液用作依折麥布之頂部噴霧粒化過程中之黏合劑。

月桂硫酸鈉(Kolliphor® SLS細)：

【0190】 月桂硫酸鈉係在多種口服醫藥調配物中用於不溶性藥物分子之溶解改良的陰離子表面活性劑。

【0191】 月桂硫酸鈉以大於臨界微膠束濃度之濃度(即> 0.0025%)用作增溶劑。其用作在鹼性及酸性條件下皆有效之潤濕劑。在當前之調配物中，其用作依折麥布之溶解增強劑。

澱粉羧乙酸鈉(Primojel®)：

【0192】 澱粉羧乙酸鈉係白色或幾乎白色自由流動之極具吸濕性粉末。其在口服醫藥中廣泛用作錠劑製造中之崩解劑。藉由快速吸取水、之後使含有澱粉羧乙酸之錠劑快速且巨大地膨脹，發生崩解。

【0193】 許多崩解劑之有效性受疏水賦形劑(例如潤滑劑)之存在影響。增加錠劑壓縮壓力似乎對崩解時間無效應。

膠體二氧化矽(Aerosil® 200P)：

【0194】 膠體二氧化矽(Aerosil 200 Pharma)，即由Evonik製造之商品級膠體二氧化矽，在當前之貝派地酸錠劑調配物中用作助流劑。

硬脂酸鎂：

【0195】 由Avantor使用植物來源製造之硬脂酸鎂在當前之調配物中用作潤滑劑。其具有99至100% w/w通過325號篩(ASTM，45 µm)且LOD < 5.0 % w/w之粒徑規格。

Opadry AMB II 88A180040白色：

【0196】 Opadry AMB II 88A180040係基於聚乙酸乙烯酯(PVA)之非功能膜包衣系統且具有1型甘油單辛醯基癸酸酯、月桂硫酸鈉、二氧化鈦及滑石用於錠劑之美學外觀。

【0197】 表26及表27概述選擇用於所提出調配物之等級賦形劑及其IID限制。

表26：所提出FDC調配物中之賦形劑之IID限制

成分	規格	當前之配方(mg/ 單位)	IID 限制	IID清單中指定 之途徑
依折麥布	IH	10.00		
貝派地酸	IH	180.00		
乳糖一水合物(Pharmatose® 200M)	USP/NF	75.00	587.44	錠劑，膜包衣
微晶纖維素(Avicel® PH- 102)	NF/Ph. Eur	60.60	563.50	錠劑，膜包衣
澱粉羥乙酸鈉(Primojel®)	USP/NF/Ph. Eur	27.0	90.00	錠劑，膜包衣
聚維酮K30 (Kollidon® 30)	USP/NF/Ph. Eur	1.00	80.00	錠劑
月桂硫酸鈉(Kolliphor® SLS細)	USP/NF/Ph. Eur	2.00	12.00	錠劑，膜包衣
膠體二氧化矽(Aerosil® 200P)	USP/NF/Ph. Eur	4.00	33.00	錠劑，膜包衣
羥丙基纖維素(HPC-L)	EP	12.00	52.50	錠劑，膜包衣
硬脂酸鎂	NF	4.00	40.00	錠劑，經包衣
核FDC錠劑之總重量		375.6	NA	NA
Opadry AMB II 88A180040 白色	IH	9.4	參照表25	
經包衣FDC錠劑之總重量		385.0	NA	NA

表27：Opadry AMB II 88A180040白色之組成

成分	品質標準	組成(% w/w)	mg/錠 劑	IID限制 (mg)	IID清單中指定之 途徑
聚乙烯醇，部分水 解	USP及 Ph.Eur.	37.0	3.48	20.0	錠劑，膜包衣
滑石	USP及 Ph.Eur.	31.0	2.91	320.75	錠劑， 經包衣

二氧化鈦	USP及 Ph.Eur.	25.0	2.35	10.57	錠劑，
1型甘油單辛醯基 癸酸酯	Ph.Eur.	4.0	0.38	62.2	膠囊， 明膠
月桂硫酸鈉	NF及 Ph.Eur.	3.0	0.28	12.0	錠劑，膜包衣

6. 藥物產品

6.1 一般資訊

表28：藥物產品一般資訊

原料藥之非專利名稱	:	貝派地酸及依折麥布
劑型	:	立即釋放錠劑
強度	:	貝派地酸 - 180 mg及依折麥布 - 10 mg
投與路徑	:	經口
所提出適應症	:	高膽固醇血症之治療

6.2 調配物研發

【0198】 相容性研究揭示，貝派地酸及依折麥布二者彼此化學相容，且因此可形成單層錠劑。然而，由於以下原因，個別API將分開進行粒化。

【0199】 依折麥布在生理pH下展現差的水溶解性，且因此在Zetia調配物中使用表面活性劑月桂硫酸鈉(SLS)。在組合產品中同樣較佳以達成生物等效性。然而，貝派地酸儘管具有pH依賴性溶解性，但不無需表面活性劑，如在已經由Esperion研發之單一產品中所確立。其在高pH下之溶解性增加確保體內溶解及吸收。

【0200】 貝派地酸具有黏性且流動性差。此態樣需要某些過程步驟及/或賦形劑，其可能不適於依折麥布。

調配物選項：

【0201】 相容性研究排除了兩種API之間之任何潛在化學相互作用；然而，某些物理相互作用可能仍然可導致受損之溶解。另外，單層調配物中SLS之存在可改變貝派地酸之溶解及其吸收。因此，決定研發以下兩種調配物：

FDC-單層，兩種活性物(呈單獨顆粒形式)壓縮成單層錠劑，及

FDC-雙層，兩個顆粒壓縮成兩層錠劑，其中活性物存在於單獨層中。

6.2.1 調配物變量之初始風險評價

【0202】 對藥物產品調配物對藥物產品CQA之影響實施總體風險評價。進一步評估具有影響藥物產品CQA之高風險之每一調配物組分以降低風險。調配物變量之初始風險評價提供於表29中，且風險分配之理由提供於表30中。

表29：不同變量之初始調配物風險評價

藥物產品 CQA	FDC產物之調配物變量						
	貝派地 酸流動 性質	依折麥 布PSD	貝派地 酸 顆粒	依折麥布 顆粒 表面活性 劑 濃度	依折麥布 顆粒 黏合劑 濃度	依折麥 布顆粒 超崩解 劑濃度	包衣系 統
分析	中等	中等	中等	低	低	低	低
裝量 一致性	中等	中等	中等	低	低	低	低
溶解	低	高	低	高	中等	中等	低
降解 產物	低	低	低	低	低	低	中等

表30：調配物變量之初始風險評價之理由

原料藥屬性	藥物產品 CQA	理由
貝派地酸流動性質	分析	貝派地酸具有差的流動性質，其可對分析及CU具有影響。風險係中等的。
	裝量一致性	
	溶解	原料藥之流動性不太可能影響其降解路徑或溶解性。風險較低。
	降解產物	
依折麥布PSD	分析	小粒徑及寬PSD可能不利地影響摻和流動性。在極端情形下，差的流動性可影響分析。風險係中等的。
	裝量一致性	粒徑分佈對原料藥流動性有直接影響，且最終對CU有影響。與賦形劑混合不當可能導致分析及裝量一致性之問題。風險係中等的
	溶解	藥物係藉由低溶解性之BCS II類化合物。PSD可能影響溶解性且因此影響溶解。風險較高。
	降解產物	粒徑不太可能影響降解產物。風險較低。
貝派地酸顆粒	分析	貝派地酸之差的流動性質可能導致顆粒，其可對整體分析及CU具有影響。風險係中等的。
	裝量一致性	
	溶解	
	降解產物	原料藥之流動性不太可能影響其降解路徑或溶解性。風險較低。
依折麥布顆粒	分析	表面活性劑濃度不影響錠劑分析及CU。
	裝量一致性	

	溶解	依折麥布係具有低溶解性之BCS II類化合物。為達成生物等效性，必須改良原料藥之溶解。對於FDC產物之依折麥布部分，風險較高。
	降解產物	所提出之表面活性劑與活性物相容。風險較低。
依折麥布顆粒 黏合劑濃度	分析	黏合劑濃度不影響錠劑分析及CU。風險較低。
	裝量一致性	
	溶解	黏合劑濃度可影響釋放曲線。風險係中等的。
	降解產物	所提出之黏合劑與兩種API相容，因此，其不影響藥物產品之降解。風險較低。
依折麥布顆粒 超崩解劑濃度	分析	超崩解劑濃度不影響錠劑分析及CU。風險較低。
	裝量一致性	
	溶解	超崩解劑濃度決定錠劑之崩解時間及型式。長的崩解時間可影響FDC產物之溶解曲線。風險係中等的。
	降解產物	所提出之超崩解劑係相容的，因此，其不影響藥物產品之降解。風險較低。
包衣系統	分析	包衣調配物系統將不影響分析或裝量一致性。風險較低。
	裝量一致性	
	溶解	在溶解期間立即移除所選包衣系統。風險較低。
	降解產物	所選包衣系統含有PEG及PVA，其可與API相互作用，影響穩定性並增加雜質。風險係中等的。

6.2.2 調配物研發研究

【0203】 調配物研發集中於如表28中所示之初始風險評價中所鑑別之高及中等風險調配物變量的評價。研發分四個階段執行。第一研究最佳化貝派地酸粒化過程。第二研究藉由OFAT (一次一個因素)評估依折麥布

顆粒中聚維酮含量對藥物產品CQA之影響。第三研究最終確定了在藥物產品之依折麥布組分中納入月桂硫酸鈉之過程。第四研究選擇適用於包含貝派地酸及依折麥布之壓縮錠劑之包衣系統。

表31：依折麥布顆粒調配物研發設備

系列號	過程步驟	設備
依折麥布粒化(頂部噴霧粒化)		
1.	粒內材料之共同過篩	40目篩網
2.	乾燥混合	流化床處理器(Miniglatt)
3.	黏合劑製備	均質器磁力攪拌器
4.	濕粒化	流化床處理器(Miniglatt)
5.	乾燥	流化床處理器(Miniglatt)，於40 - 55℃下
6.	研磨及分篩	使顆粒過篩通過30目篩網
7.	粒外材料之共同過篩	人工30目篩網
貝派地酸粒化(濕粒化)		
1.	粒內材料之共同過篩	40目篩網5 L雙錐摻和機
2.	乾燥混合	快速混合器粒化器2L
3.	黏合劑製備	磁力攪拌器
4.	濕粒化	快速混合器粒化器2L
5.	乾燥	Retsch乾燥器
6.	研磨及分篩	使乾燥顆粒過篩通過30目篩網
7.	粒外材料之共同過篩	人工30目篩網
壓縮及包衣		
1.	摻和及潤滑	雙錐摻和機5L
2.	壓縮	Rimek壓縮機12站雙旋轉壓縮機，28站(Cadmach)
3.	包衣	包衣機理想的固化R & D Coater (Gans Coater)

過程選擇

【0204】 藉由製作與參照產物一致之立即釋放錠劑來嘗試研發貝派地酸及依折麥布之固定劑量組合。兩種API皆使用濕粒化分開進行粒化。此方法確保依折麥布經SLS處理以改良溶解性，且貝派地酸經膠體二氧化矽處理以避免黏性行為。使用單層方法實施初始研發工作。

實例2：1號調配物研發研究：貝派地酸顆粒組合物及過程選擇

【0205】 1號調配物研發研究之目標係選擇貝派地酸顆粒組合物及基於研究之製造方法以降低API之黏性。

【0206】 貝派地酸在粒化及壓縮期間展現差的流動性及黏著性。藉由在API與接觸表面之間產生物理屏障來防止API之黏著。此係藉由用具有高表面積之材料塗覆API來實現。選擇膠體二氧化矽；其具有小的粒徑及大的比表面積。在初步試驗中，發現此方法係有希望的，且因此實施額外試驗以最佳化膠體二氧化矽之濃度及此表面處理之過程。

【0207】 使用自Esperion接收之調配物及過程起始最佳化試驗。表32繪示用於貝派地酸粒化之配方，且表33繪示用於消除黏著行為之試驗批次。

表32：貝派地酸顆粒之配方

系列號	成分	mg/單位
粒內部分		批號：4490-S1-024
01	貝派地酸(非-GMP)	180.00
02	微晶纖維素(Avicel® PH-102)	51.00
03	乳糖一水合物(Pharmatose® 200M)	30.00
04	澱粉羧乙酸钠(Primojel®)	14.00
05	羧丙基纖維素(HPC-L)	12.00
06	純化水	q.s.

顆粒之總重量		287.00
粒外部分		批號：4490-S1-024
07	硬脂酸鎂	4.5
08	澱粉羥乙酸鈉(Primojel®)	7.0
09	膠體二氧化矽(Aerosil® 200P)	1.5
錠劑(貝派地酸部分)之重量		300.00

表33：用於消除壓縮期間貝派地酸錠劑之黏著之試驗批次

批號/參數	4490-S1-024 (Esperion 過程)	4490-S1-030	4490-S1-042	4759-S1-096
Aerosil® 200P之濃度 (mg/錠劑)	1.5	6.5	4.0	4.0
處理之持續時間(min)	10	30	30	45
使用之製造過程	濕粒化	濕 粒化	濕 粒化	濕 粒化

【0208】藉由在粒化之前用增加濃度之膠體二氧化矽處理，可顯著降低黏著行為。此外，維持膠體二氧化矽之含量並使表面處理之持續時間自30 min增加至45 min，得到令人滿意之處理參數，而在粒化或壓縮過程中無任何黏著。貝派地酸顆粒之最終組成列於表34中。

表34：貝派地酸顆粒(批號：4759-S1-093)之最終組成

系列號	成分	mg/單位
1	貝派地酸	180.00
2	膠體二氧化矽(Aerosil® 200P)	3.50
3	微晶纖維素(Avicel® PH-102)	09.60
4	羥丙基纖維素(HPC-L)	12.00
	貝派地酸顆粒之總重量	205.10

【0209】表35提供經選擇用於進一步研發工作之過程參數。處理過程之繪示示於圖7中。

表35：貝派地酸粒化之過程參數

批號：4759-S1-093		批號：2000片錠劑
系列號	過程步驟	參數
1.	乾燥混合時間	45分鐘
2.	黏合劑添加時間	1.5分鐘
3.	捏合時間	2.5分鐘
4.	濕分篩	通過18目
5.	乾燥溫度	45℃
6.	乾燥顆粒之LOD	NMT 1%，於50℃下
7.	乾燥顆粒之過篩	30目篩

實例3：2號調配物研發研究：依佳麥布顆粒之最佳化：

【0210】 2號調配物研發研究之目標係最佳化用於依折麥布之粒化之黏合劑的濃度。濕粒化用於製備依折麥布顆粒。黏合劑溶液、聚維酮與SLS及依折麥布用於乾混粉末摻合物之粒化。實施具有較高濃度之聚維酮(3 mg/錠劑)之一個試驗及具有較低濃度(1 mg/錠劑)之另一試驗以觀察黏合劑濃度對溶解之影響。將依折麥布顆粒分開與貝派地酸顆粒混合，並壓縮成單層錠劑用於兩個試驗。調配物之概述提供於表36中。在QC介質(具有0.45% SLS)中研究溶解曲線且其示於表37及圖8中。

表36：具有不同濃度之黏合劑之依折麥布顆粒之配方

成分	mg/單位	
依折麥布粒化	4490-S1-030	4490-S1-047
依折麥布	10.00	10.00
乳糖一水合物(Pharmatose® 200M)	50.00	50.00
微晶纖維素(Avicel® PH-102)	19.00	21.00
澱粉羥乙酸鈉(Primojel®)	6.00	6.00
黏合劑溶液		
聚維酮(Kollidon® 30)	3.00	1.00
月桂硫酸鈉(Kolliphor® SLS細)	2.00	2.00
純化水	q.s.	q.s.
顆粒之總重量	90.00	90.00

表37：具有不同濃度之黏合劑之依折麥布之溶解

時間 (min)	4490-S1-030 (3mg/錠劑聚維酮 K30) 藥物釋放%	4490-S1-047 (1mg/錠劑聚維酮 K30) 藥物釋放%
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

【0211】 具有較高黏合劑濃度之錠劑最初顯示比具有較低黏合劑濃度之錠劑更慢之釋放。較高之黏合劑濃度可延遲錠劑崩解後最初自顆粒之釋放。因此，選擇1 mg/錠劑黏合劑濃度用於依折麥布粒化。

實例4：3號調配物研發研究：依折麥布顆粒 - SLS納入方法之最佳化：

【0212】 使用滴定自參照產物Zetia估計月桂硫酸鈉濃度。Zetia經量測含有1.8 mg(約2.0 mg)SLS/錠劑。認為相同濃度之表面活性劑用於依折麥布粒化過程以達成匹配溶解曲線。

【0213】 最初，藉由濕粒化製備依折麥布顆粒。粒化過程包括乾燥混合依折麥布與稀釋劑、MCC及乳糖以及超崩解劑、SSG，之後用純化水中之含有聚維酮K30及月桂硫酸鈉作為表面活化劑之黏合劑溶液進行粒化。然而，獲得之溶解曲線比Zetia溶解曲線慢。因此，實施一系列過程修改試驗。

依折麥布與親水賦形劑(批號：4759-S1-064)之共同過篩

【0214】 將依折麥布與親水賦形劑、乳糖一水合物(Pharmatose® 200M)、聚乙烯吡咯啉酮(Kollidon® 30)共同過篩通過50目篩以降低疏水性。然後用含有SLS之黏合劑溶液使摻合物粒化。然後將依折麥布顆粒與

粒外賦形劑摻和並壓縮成錠劑。此試驗未產生期望之溶解改良。

用依折麥布均質化黏合劑溶液，之後RMG粒化(4759-S1-065)

當用SLS粒化時，表面活性劑分佈在整個物質上，包括賦形劑。結果，未達成期望之溶解改良。為了在依折麥布與SLS之間提供足夠接觸，將依折麥布添加至黏合劑溶液中，且然後均質化30分鐘以達成均勻分散。然後用賦形劑摻合物使此分散液粒化。然後將顆粒與粒外賦形劑摻和並壓縮成錠劑。儘管溶解曲線有所改良，但其並不等效於Zetia之溶解曲線。用依折麥布均質化黏合劑溶液，之後頂部噴霧粒化(批號：4759-S1-094)

【0215】 為了進一步改良溶解曲線，使用流化床處理器(FBP)代替快速混合器粒化器用頂部噴霧粒化納入均質化黏合劑溶液利。隨後將顆粒與粒外賦形劑摻和並壓縮成錠劑。所獲得之差別性溶解介質中之溶解示於表38及圖9中。

表38：差別性溶解介質中之溶解曲線

時間(min)	藥物釋放%	
	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

【0216】 依折麥布粒化(頂部噴霧方法)之過程參數：利用表39中列舉之過程參數進行依折麥布粒化：

表39：依折麥布粒化之過程參數

批號： 4759-S1-094		批次	
系列號	過程參數	詳情	
1.	黏合劑溶液製備		
	均質化時間	30分鐘	
2.	粒化過程		
	產物床溫度	30-45℃	
3.	乾燥		
	產物床溫度	45-60℃	
	乾燥顆粒之LOD	1.73% (NMT 2% ，於105° 下	
	乾燥顆粒之過篩	30目篩	

2000片錠劑

【0217】 使用相同參數組製造兩個再現性批次(批號：4759-S1-104及4759-S1-106)。自再現性試驗獲得之溶解曲線示於表40中且比較溶解曲線示於圖10中。

表40：過程再現性試驗之溶解曲線

時間(min)	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

【0218】 再生批次顯示與前一批次及參照產物類似之釋放曲線。該過程可視為在實驗室規模上可重複。

4號調配物研發研究：包衣系統選擇

【0219】 在藥物-賦形劑相容性研究期間，發現 Opadry 白色 85F18422與依折麥布不相容。在經Opadry白色包衣之錠劑之穩定性研究中證實期間確認此觀察結果。分析及雜質概況於表41中給出。

表41：穩定性條件下之分析及雜質概況

批號	條件	指定之雜質(EZT)		單一最大未指定之雜質	總雜質	分析(%)	
		環狀醚	EZT 21 (酮雜質)			EZT	貝派地酸
4490-S1-047	初始	0.02	0.05	BLOQ	0.07	100.0	100.1
	1M 40°C / 75% RH	0.11	0.04	BLOQ	0.15	96.6	99.1
ND-未檢測，BLOQ- 低於量化限制							

【0220】 Opadry 白色(85F18422)係基於聚乙 烯醇(PVA)之包衣系統，其中聚乙 二醇(PEG)用作塑化劑。環狀醚雜質之增加歸因於該等材料中之任一種。因此，研究以下Opadry包衣系統與依折麥布之相容性。為了驗證結果，將壓縮錠劑用該等Opadry系統包衣並使其經受壓力研究。

【0221】 含有PVA及PEG之Opadry系統(Opadry白色88A180040)

【0222】 基於PVA之不含PEG之Opadry白色(Opadry白色AMB II 88A180040)

【0223】 不含PVA及PEG之基於HPMC之Opadry白色(Opadry白色03K58821)。

【0224】 採用在敞口容器中在60°C下暴露一週後之雜質概況作為比較評估之反應。結果提供於表42中。

表42：具有不同Opadry系統之貝派地酸及依折麥布之雜質概況

Opadry之 名稱	Opadry白色 85F18422	Opadry AMB II 88A180040白色		Opadry白色 03K58821		
	基於PVA及PEG之 Opadry	基於PVA (具有/無 PEG)之Opadry)		基於HPMC之 Opadry		
樣品	條件	雜質概況				
		EZT 環狀醚	RRS異 構物	EZT 21 (酮 雜質)	SMUI	總雜質
依折麥布 + 貝派地酸 + Opadry白 色 (85F18422)	初始	ND	ND	0.03	ND	0.03
	2W 60°C 封閉	9.05	ND	0.13	1.38	11.06
	4W 40°C / 75% RH 封閉	6.27	ND	0.08	0.11	0.29
依折麥布 + 貝派地酸 + Opadry白 色	初始	0.01	ND	0.03	0.02	0.07
	2W 60°C 封閉	0.02	ND	0.04	0.02	0.14
	4W 40°C / 75% RH 封閉	0.03	ND	0.04	0.02	0.11
AMB II 88A180040						
依折麥布 + 貝派地酸 + Opadry白 色AMB II 03K58821	初始	ND	ND	0.04	0.02	0.08
	2W 60°C 封閉	ND	ND	0.04	0.02	0.08
	4W 40°C / 75% RH 封閉	ND	ND	0.05	0.03	0.10

加速穩定性數據：

【0225】 表43中給出了在60°C 下用不同Opadry系統包衣1週之壓縮錠劑的應力穩定性數據。

表43：在60℃下經不同Opadry系統包衣之錠劑之應力穩定性數據

雜質	4490-S1-030 (Opadry白色 88A180040)	4490-S1-052A (經AMB II 88A180040白色 包衣)	4490-S1-052B (Opadry白色 03K58821)
EZT (環狀醚雜質)	0.61	0.02	0.01
EZT (酮雜質)	0.07	0.04	0.04
單一最大未指定之雜質	0.06	BLOQ	BLOQ
總雜質	0.74	0.06	0.04

【0226】 該研究確認利用Opadry白色88A180040之藥物不穩定性之先前觀察結果。發現替代Opadry系統Opadry白色AMB II 88A180040及Opadry白色03K58821與API相容，如由依折麥布環狀醚雜質之含量所反映。該等結果在關於經包衣錠劑調配物之應力穩定性研究中得到確認。在兩個Opadry系統中，Opadry白色係所選AMB II 88A180040，此乃因其不含聚乙二醇且展現相對優異之可處理性。

6.2.3 原料藥屬性之更新風險評價6.2.3

【0227】 表44及表45概述貝派地酸及依折麥布之原料藥屬性的更新風險評價。

表44：原料藥屬性之貝派地酸更新風險評價及理由

原料藥屬性	藥物產品 CQA	更新風險	理由
粒徑分佈	溶解	低*	原料藥之粒徑變化對溶解曲線之影響係已知的(用較粗及細級API進行溶解研究)。控制原料藥粒徑係至關重要的。風險自中等降低至低。
溶解性	溶解	低*	貝派地酸顯示pH依賴性溶解曲線。溶解性在較高pH下增加。在QC介質(磷酸鹽緩衝液，pH 6.8)中，調配物顯示與參照

			產物相當之釋放曲線。風險自中等降低至低
流動性質	分析含量	低*	粒化過程改良貝派地酸之流動性，其降低處理期間分析及裝量一致性有關之風險。風險自中等降低至低
總雜質	降解產物	低*	控制API中之雜質含量亦及調配物中未產生未指定之雜質。風險自中等降低至低。

* 為了利用多個API批料進行驗證

表45：原料藥屬性之依折麥布更新風險評價及理由

原料藥屬性	藥物產品 CQA	更新風險	理由
粒 徑 分 佈 (PSD)	分析	低*	使用頂部噴霧濕粒化使得大小增大且流動顯著改良，具有令人滿意之分析及CU。風險自中等降低至低。
	CU		
	溶解		微粒化API係選自TEVA。均質化適用於改良依折麥布之溶解。風險自高降低至低。
溶解性	溶解	低*	在頂部噴霧粒化過程之前，使用2.0mg SLS /錠劑進行均質化。風險自中等降低至低。
化學穩定性	降解產物	低*	雜質含量控制在API中並在調配期間採取必要之預防措施以降低降解程度。風險自中等降低至低。
流動性質	分析	低*	濕粒化方法改良流動，具有令人滿意之分析及CU。風險自中等降低至低。
	CU		
製程雜質	降解產物	低*	控制API中之原料藥之製程雜質，且在調配物中選擇相容賦形劑以減少降解。在穩定性期間亦進行監測。風險自中等降低至低。

* 為了利用多個API批料進行驗證

6.2.4 調配物組分之更新風險評價：

【0228】 已建立高風險調節物變量之可接受範圍，並將其包括在對照策略中。基於調配物研究研究之結果，調配物變量之風險評價在表46中更新。

表46：更新調配物風險評價及理由

原料藥屬性	藥物產品 CQA	更新風險	理由
依折麥布顆粒(表面活性劑濃度)	溶解	低*	自Zetia之逆轉改造，所選SLS濃度2.0 mg/錠劑顯示令人滿意之溶解。風險自高降低至低。
依折麥布顆粒(黏合劑濃度)	溶解	低*	自利用不同濃度之黏合劑之試驗，所選聚維酮濃度1.0 mg/錠劑顯示令人滿意之溶解。風險自中等降低至低。
包衣系統	降解產物	低*	自相容性研究中，與具有PEG之Opadry相比，所選無PEG之Opadry系統Opadry AMB II 88A180040白色顯示顯著更低之降解。風險自中等降低至低。

* 為了利用多個API批料進行驗證

6.3 製造過程研發

【0229】 使用兩種方法製造FDC錠劑：單層及雙層。對所產生之批料進行穩定性研究。

【0230】 單層過程包括分開製造依折麥布及貝派地酸顆粒，將其摻和在一起，並壓縮成單層錠劑。然後對錠劑進行包衣。

【0231】 雙層方法涉及將貝派地酸顆粒與粒外賦形劑摻和及使依折

麥布顆粒與粒外賦形劑摻和。將兩種潤滑之摻合物壓縮成兩層FDC錠劑，一層包含貝派地酸，且另一層包含依折麥布。然後對雙層FDC錠劑進行包衣。

6.3.1 FDC-單層錠劑：

【0232】 表47提供單層錠劑之組成。

表47：FDC-單層產物之最佳化調配物之組成詳情

成分	mg/單位
依折麥布粒化(批號：4759-S1-094) (批大小：2000個單位)	
依折麥布	10.00
乳糖一水合物(Pharmatose® 200M)	50.00
微晶纖維素(Avicel® PH-102)	11.00
澱粉羥乙酸鈉(Primojel®)	6.00
Kollidone® 30 (聚維酮K30)	1.00
月桂硫酸鈉(Kolliphor® SLS細)	2.00
純化水	q.s.
顆粒之總重量	80.00
貝派地酸粒化(批號：4490-S1-093) (批大小：2000個單位)	
貝派地酸	180.00
膠體二氧化矽(Aerosil® 200P)	3.50
微晶纖維素(Avicel® PH-102)	9.60
羥丙基纖維素(HPC-L)	12.00
貝派地酸顆粒之總重量	205.10
粒外賦形劑(批號：4490-S1-096) (批大小：1000個單位)	
依折麥布顆粒	80.00
貝派地酸顆粒	205.1
澱粉羥乙酸鈉(Primojel®)	21.00
乳糖一水合物(Pharmatose® 200M)	25.00
微晶纖維素(Avicel® PH-102)	40.00

膠體二氧化矽(Aerosil® 200P)	0.50
硬脂酸鎂	4.00
核錠劑之總重量	375.60
Opadry ABMII白色88A180040	9.40
經包衣錠劑之重量	385.00

【0233】 FDC-單層錠劑製造過程示於圖11中。

6.3.2 FDC-雙層錠劑

【0234】 雙層錠劑之最終調配物之組成提供於表48中。

表48：雙層FDC產物組成

成分	mg/單位
依折麥布粒化(批號：4759-S1-104 (批大小：2000個單位))	
依折麥布	10.00
乳糖一水合物(Pharmatose® 200M)	50.00
微晶纖維素(Avicel® PH-102)	11.00
澱粉羥乙酸鈉(Primojel®)	6.00
Kollidone® 30 (聚維酮K30)	1.00
月桂硫酸鈉(Kolliphor® SLS)	2.00
微晶纖維素(Avicel® PH-102)	9.00
硬脂酸鎂	1.00
純化水	q.s.
潤滑摻合物之總重量	90.00
貝派地酸粒化(批號：4759-S1-101) (批大小：2000個單位)	
貝派地酸	180.00
膠體二氧化矽(Aerosil® 200P)	3.50
微晶纖維素(Avicel® PH-102)	09.60
羥丙基纖維素(HPC-L)	12.00
澱粉羥乙酸鈉(Primojel®)	21.00
乳糖一水合物(Pharmatose® 200M)	25.00
微晶纖維素(Avicel® PH-102)	31.00

成分	mg/單位
膠體二氧化矽(Aerosil® 200P)	0.50
硬脂酸鎂	3.00
潤滑摻合物之總重量	285.6
雙層壓縮之組分(批號：4759-S1-111) (批大小：1000個單位)	
依折麥布潤滑之摻合物	90.00
貝派地酸潤滑之摻合物	285.6
核錠劑之總重量	375.60
Opadry ABMII白色88A180040	9.40
經包衣錠劑之重量	385.00

【0235】 FDC-雙層錠劑製造過程繪示於圖12中。

【0236】 壓縮錠劑之物理參數。表49包括兩種錠劑變體之壓縮參數：

表49：FDC錠劑之壓縮參數

批號	FDC-單層 錠劑 4490-S1-096	FDC-雙層錠劑 4759-S1-111
個別錠劑重量(mg)	368 - 380	373 - 380
硬度(N)	80 - 90	80 - 110
厚度(mm)	4.50 - 4.55	4.31 - 4.38
易碎性(%)	0.20	0.18
崩解時間(min)	2至4分鐘	3至5分鐘

【0237】 觀察結果：發現對於兩種變體之潤滑摻合物及壓縮錠劑之物理參數令人滿意。發現包衣參數令人滿意。

【0238】 FDC調配物在差別性溶解介質中之溶解：依折麥布在差別性溶解介質中之溶解曲線：依折麥布自FDC產物對Zetia (10 mg) + 貝派地酸(180 mg)之兩種產物的比較溶解曲線示於表50及圖13中。

表50：自差別性介質中單及雙層FDC之依折麥布釋放

與Zetia (10 mg)之溶解比較			
溶解條件：0.05M乙酸鹽緩衝液中之0.1% SLS，pH 4.5，USP裝置-II，50 rpm，900mL			
產物	Zetia (10 mg) + 貝派地酸(180 mg) (參照產物)	FDC產物	
批號 (Batch/Lot No.)	L015901+N460335	FDC-單層錠劑 4759-S1-096	FDC-雙層錠劑 4759-S1-111
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

【0239】 結論：發現單及雙層FDC錠劑之溶解與Zetia (10 mg) (依折麥布) + 貝派地酸(180 mg) (參照產物)之溶解相當。

【0240】 差別性溶解介質中貝派地酸之溶解曲線：

【0241】 QC釋放介質磷酸鹽緩衝液(pH 6.8)展現劑量傾瀉(在15分鐘內幾乎超過90%)。基於表面活性劑濃度(0.1%至0.45%)及溶解體積(500 mL至1000 mL)之最佳化，與QC介質相比，乙酸鹽緩衝液中之0.45% SLS (pH 4.5，1000 mL，50 rpm，漿(USP App-II))產生逐漸釋放曲線。

【0242】 表51及圖14顯示來自FDC產物對Zetia (10 mg) + 貝派地酸(180 mg)(參照產物)之兩種變體之貝派地酸之比較溶解曲線。

表51：差別性溶解介質中貝派地酸之溶解曲線

貝派地酸之溶解比較			
溶解條件：乙酸鹽緩衝液中之0.45% SLS，pH 4.5，1000 mL，50 rpm，藥(USP App-II)			
產物	Zetia (10 mg) + 貝派地酸(180 mg) (參照產物)	FDC產物	
批號	L015901+N460335	單層(4759-S1- 096)	雙層(4759-S1- 111)
時間(min)	藥物釋放% (貝派地酸)		
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

【0243】 來自FDC之兩種變體之貝派地酸之藥物釋放%展現與參照產物相當之釋放曲線。

【0244】 FDC原型產品(依折麥布組分)在QC溶解介質中之溶解曲線：

【0245】 QC介質中之FDC測試產物(依折麥布組分)之溶解曲線於表52、表53、圖15及圖16中給出。

表52： FDC-單層錠劑(批號：4759-S1-096)之依折麥布組分之溶解
曲線

溶解條件		
乙酸鹽緩衝液中之0.45% SLS，pH 4.5，USP裝置-II，50 rpm，500 mL		
產品批號	Zetia (10 mg)	原型產品
	L015901	4759-S1-096
時間(min)	藥物釋放% (依折麥布)	
10	88.4	81.5
20	93.2	91.5
30	93.7	93.5
45	93.5	94.4

表53： FDC-雙層錠劑(批號：4759-S1-111)之依折麥布組分之溶解
曲線

溶解條件		
0.05M乙酸鹽緩衝液中之0.45% SLS，pH 4.5，USP裝置-II，50 rpm，500 mL		
產品批號	Zetia (10 mg)	原型產品
	L015901	4759-S1-111
時間(min)	藥物釋放% (依折麥布)	
10	88.4	96.1
20	93.2	101.0
30	93.7	101.7
45	93.5	102.1

【0246】 兩種變體(單及雙層)之溶解顯示與QC介質中之參照產物 Zetia (10 mg)類似之溶解。QC介質中FDC測試產物(貝派地酸組分)之溶解曲線：FDC測試產物(貝派地酸組分)之溶解曲線於表54、表55、圖17及圖18中給出。

表54： FDC-單層錠劑(批號：4759-S1-096)之貝派地酸組分之溶解

曲線

溶解條件		
50 mM磷酸鹽緩衝液，pH 6.8，USP裝置-II，50 rpm，900 mL		
產品 批號	貝派地酸(180 mg)參照產物	FDC - 單層測試產物
	N460335	4759-S1-096
時間(min)	藥物釋放% (貝派地酸)	
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

表55： FDC-雙層錠劑(批號：4759-S1-111)之貝派地酸組分之溶解

曲線

溶解條件		
50 mM磷酸鹽緩衝液，pH 6.8，USP裝置-II，50 rpm，900 mL		
產品 批號	貝派地酸(180 mg)參照產物	BFDC - 雙層測試產物
	N460335	4759-S1-111
時間(min)	藥物釋放% (貝派地酸)	
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

【0247】 來自兩種變體之貝派地酸之溶解顯示與QC介質中之參照產物類似之溶解曲線。

6.4 穩定性研究

【0248】 對於穩定性負載，將30片錠劑包裝於具有1 g 聚酯線圈及1

g山梨醇罐之30 cc HDPE瓶中。用28 mm CRC蓋密封瓶。

6.4.1 FDC-單層變體之穩定性數據：

【0249】 單層錠劑之穩定性數據於表56中給出。

表56： FDC-單層錠劑(批號：4759-S1-096)之穩定性數據

系列號	測試	初始	條件：40°/75% RH	
			1M	2M
01	物理外觀	白色橢圓形膜包衣之錠劑，在一側上凹刻「000」且另一側上凹刻「ABC」	符合	
02	崩解時間(min)	2-3分鐘	3-4分鐘	2-3分鐘
03	硬度(N)	98-100	100-123	103-112
04	藉由KF之水(%w/v)	2.96	2.65	2.45
03	分析(%)	依折麥布	103.2	104.9
		貝派地酸	104.0	104.9
04	雜質	依折麥布	100.0	100.0
		環狀醚	BLOQ	BLOQ
		EZT 21(酮雜質)	BLOQ	0.09
		單一最大未指定之雜質	BLOQ	BLOQ
		總雜質	BLOQ	0.09
		貝派地酸		
		未指定之雜質	ND	0.06
05	溶解	時間(min)		
對於依折麥布： 0.05 M乙酸鹽緩衝液中之 0.45% SLS，pH 4.5，USP裝置 -II， 50 rpm，500 ml		10	85.8	71.1
		20	94.0	95.4
		30	95.8	100.6
		45	96.8	102.1
		時間(min)		
對於貝派地酸：50mM磷酸鹽 緩衝液，pH 6.8，USP		10	75.3	77.0
		20	93.4	95.2
		100.8		

系列號	測試	初始	條件：40°/75% RH	
			1M	2M
01	物理外觀	白色橢圓形膜包衣錠劑，在一側上凹刻「000」且在另一側上凹刻「ABC」	符合	
02	崩解時間(min)	2-3分鐘	3-4分鐘	2-3分鐘
03	硬度(N)	98-100	100-123	103-112
04	藉由KF之水(%w/v)	2.96	2.65	2.45
03	分析(%)	103.2	104.0	104.9
		103.9	100.0	100.0
04	雜質			
	依折麥布			
	環狀醚	ND	BLOQ	BLOQ
	EZT 21 (醃雜質)	BLOQ	BLOQ	0.09
	單一最大未指定之雜質	BLOQ	BLOQ	BLOQ
	總雜質	BLOQ	BLOQ	0.09
	貝派地酸			
	未指定之雜質	ND	ND	0.06
裝置-II，50 rpm，		104.8	99.3	100.5
900 ml		106.5	102.2	104.1

BLOQ- 低於量化限制<0.05%，ND- 未檢測到

【0250】 表57中給出了(FDC-雙層變體)雙層錠劑之穩定性數據。結論：發現在加速條件下2個月時，所有物理化學參數皆令人滿意且與初始相當。發現QC介質中之溶解相當(在30 min內釋放> 90%)。在加速條件下2個月時產生貝派地酸之小於0.1%之未指定之雜質。根據ICH Q3B (R2)，基於最大日劑量，發現在加速條件下在2個月時雜質概況符合規範。

表57： FDC-雙層錠劑(批號：4759-S1-111)之穩定性數據

系列號	測試	初始	條件：40°C / 75% RH	
			1M	2M
01	物理外觀	白色橢圓形膜包衣錠劑，在一側上凹刻「000」且在另一側上凹刻「ABC」	符合	
02	崩解時間(min)	4-5分鐘	5-6分鐘	2-5分鐘
03	硬度(N)	119-122	101-150	126-141N
04	藉由KF之水(%w/v)	2.71	2.61	2.51
05	分析(%)	99.1	101.8	103.2
	依折麥布			
	貝派地酸	102.5	97.5	97.1
06	雜質			
	依折麥布			
	環狀醚	ND	BLOQ	BLOQ
	EZT 21(酮雜質)	BLOQ	BLOQ	0.09
	單一最大未指定之雜質	ND	BLOQ	BLOQ
	總雜質	BLOQ	BLOQ	0.09
	貝派地酸			
	未指定之雜質	ND	ND	0.05

07	溶解	時間(min)			
對於依折麥布： 0.05 M乙酸鹽緩衝液 中之0.45% SLS，pH 4.5，USP裝置-II， 50 rpm，500 ml		10	96.1	91.8	93.7
		20	101.0	99.1	98.6
		30	101.7	100.4	99.4
		45	102.1	101.3	99.9
對於貝派地酸： 50mM磷酸鹽緩衝 液，pH 6.8，USP裝 置- II，50 rpm，900 ml		時間(min)			
		10	72.5	63.3	71.5
		20	93.2	88.4	88.2
		30	99.1	97.5	94.0
		45	102.4	103.0	96.5

BLOQ- 低於量化限制 <0.05%，ND-未檢測到

縮寫清單

ACL	ATP檸檬酸鹽裂解酶	MCC	微晶 纖維素
BCS	生物醫藥分類系統	mg	毫克
BLOQ	低於量化值	Min	分鐘
cfu	菌落形成單位	mL	毫升
CQA	關鍵品質屬性	MLT	微生物限度測試
CR	兒童防護	mm	毫米
CU	裝量一致性	mM	毫莫耳濃度
DMF	藥物主文件	mPa.s	毫帕.秒
DMSO	二甲基亞砷	N	牛頓
EZT	依折麥布	ND	未檢測到
FBP	流化床處理器	NDA	新藥申請
FDC	固定劑量組合	NF	國家處方集
g /mol	克/莫耳	NMT	不超過
GMP	良好生產規範	PDR	醫藥研發報告
HDPE	高密度聚乙烯	PEG	聚乙二醇
HPC-L	取代之羥丙基纖維素低	PI	純度指數
HPLC	高效液相層析	PK	藥物動力學
HPMC	羥丙基甲基纖維素	PSD	粒徑分佈
hr	小時	PVA	聚乙烯醇
ICH	國際協調會議	QbD	品質源於設計
IH	室內	QL	量化限制
IID：	無活性成分資料庫	QTPP	目標產品品質概況
IR	立即釋放	RH	相對濕度
LDL-C	低密度脂蛋白膽固醇	RLD	參比藥物
RMG	快速混合器粒化器	TAMC	總需氧微生物計數
RPM	轉/分鐘	TYMC	總酵母及黴菌計數
SLS	月桂硫酸鈉	USP	美國藥典
SSG	澱粉羥乙酸鈉	XRD	X射線繞射

實例5：用於解決黏著問題之ETC 1002研究；實驗室試驗

表58：配方

成分	4490-S1-024	4759-S1-058
	mg/單位	mg/單位
ETC 1002 (貝派地酸)	180	180
膠體二氧化矽	-	3
乳糖一水合物	30	-
微晶纖維素	56	31
羥丙基纖維素	12	12
澱粉羥乙酸鈉	21	21
依折麥布顆粒	70	70
膠體二氧化矽	1.5	1
硬脂酸鎂	4.5	4
總重量(mg)	375	342.0

配方I (4490-S1-024)之製造過程：

【0251】 將乾燥混合物中之所有成分共同過篩並用黏合劑溶液進行粒化，並將獲得之顆粒在流化床乾燥器中乾燥。將乾燥之顆粒與依折麥布顆粒以及微晶纖維素、澱粉羥乙酸鈉摻和並潤滑。然後將顆粒壓縮成錠劑。

配方II (4759-S1-058)之製造過程：

【0252】 將ETC 1002及膠體二氧化矽共同過篩並摻和。然後將此摻合物與微晶纖維素及粒化黏合劑溶液進一步混合。乾燥顆粒並過篩。將乾燥之顆粒與依折麥布顆粒以及微晶纖維素、澱粉羥乙酸鈉摻和並潤滑。然後將顆粒壓縮成錠劑。

表59：觀察結果：

黏著在以下各項上	觀察結果	
	配方I	配方II
衝壓機	在衝壓機表面上觀察到黏著	觀察到相對更 少之黏著
轉檯黏著	亦在轉檯上觀察到黏著	
商標	在ABC及000凹刻上，在字母之曲 面上觀察到黏著	

【0253】 結論：用膠體二氧化矽對ETC 1002進行表面處理減少了黏著，此黏著用未處理之API壓縮期間觀察到。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種粒化組合物，其包含：貝派地酸(Bempedoic acid)，其與膠體二氧化矽及羥丙基纖維素(HPC-L)混合。

【請求項2】

如請求項1之粒化組合物，其中該組合物進一步包含醫藥上可接受之賦形劑；及/或其中該組合物具有至少0.25 gm/ml且不超過0.55 gm/ml之容積密度；及/或其中該組合物具有至少10且不超過30之卡氏指數(Carr's Index)；及/或其中該組合物之顆粒具有至少20°且不超過45°之靜止角。

【請求項3】

如請求項1或2之粒化組合物，其中該貝派地酸係以該粒化組合物之至少50重量%且不超過95重量%之量存在。

【請求項4】

如請求項1或2之粒化組合物，其中該組合物進一步包含微晶纖維素。

【請求項5】

如請求項4之粒化組合物，其中該HPC-L之量係該粒化組合物之至少3重量%且不超過10重量%；該貝派地酸之量係該粒化組合物之至少50重量%且不超過95重量%；且該微晶纖維素之量係該粒化組合物之至少1重量%且不超過20重量%。

【請求項6】

一種醫藥組合物，其包含：

貝派地酸，其與膠體二氧化矽及HPC-L混合；

依折麥布(Ezetimibe)；及
醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項7】

如請求項6之醫藥組合物，其中該組合物包含總組合物之至少40重量%且不超過95重量%之貝派地酸及總組合物之至少0.5重量%且不超過20重量%之依折麥布。

【請求項8】

如請求項6或7之醫藥組合物，其中該組合物進一步包含以下中之一或多者：硬脂酸鎂、吡咯啉酮化合物、醣、陰離子表面活性劑、微晶纖維素及澱粉。

【請求項9】

如請求項6或7之醫藥組合物，其中該組合物進一步包含以下中之每一者：硬脂酸鎂、吡咯啉酮化合物、醣、陰離子表面活性劑、微晶纖維素及澱粉。

【請求項10】

如請求項8之醫藥組合物，其中該微晶纖維素包含至少100 μm 之平均粒徑且包含該微晶纖維素之至少3重量%且不超過5重量%的水分含量。

【請求項11】

如請求項8之醫藥組合物，其中該陰離子表面活性劑係月桂硫酸鈉。

【請求項12】

如請求項8之醫藥組合物，其中該吡咯啉酮化合物係聚維酮。

【請求項13】

如請求項8之醫藥組合物，其中該醣係乳糖一水合物。

【請求項14】

如請求項8之醫藥組合物，其中1.03重量%之總硬脂酸鎂具有至少45 μm 且不超過150 μm 之粒徑。

【請求項15】

如請求項6或7之醫藥組合物，其中該組合物呈錠劑形式且進一步包含基於聚乙烯醇(PVA)之包衣；且其中該包衣包含：聚乙烯醇(PVA)、1型甘油單辛醯基癸酸酯、月桂硫酸鈉、二氧化鈦及滑石。

【請求項16】

如請求項8之醫藥組合物，其中硬脂酸鎂之量介於1 mg與10 mg之間，羥丙基纖維素(HPC-L)之量介於5 mg與25 mg之間，吡咯啉酮化合物之量介於0.5 mg與5 mg之間，醣之量介於50 mg與100 mg之間，陰離子表面活性劑之量介於0.5 mg與5 mg之間，微晶纖維素之量介於25 mg與100 mg之間且澱粉羥乙酸鈉之量介於5 mg與50 mg之間。

【請求項17】

如請求項6或7之醫藥組合物，其中貝派地酸之量介於80 mg與250 mg之間；且依折麥布之量介於5 mg與25 mg之間。

【請求項18】

如請求項6或7之醫藥組合物，其中貝派地酸之量係180 mg且依折麥布之量係10 mg。

【請求項19】

一種使貝派地酸粒化之方法，該方法包含：

乾燥混合：貝派地酸、膠體二氧化矽及醫藥上可接受之賦形劑以獲得乾燥混合物；

分開混合包含羥丙基纖維素(HPC-L)及膠體二氧化矽之黏合劑溶液；
摻和該乾燥混合物及該黏合劑溶液以獲得摻合物；及
使該摻合物粒化。

【請求項20】

如請求項19之方法，其中該方法進一步包含使用快速混合器以使該摻合物粒化。

【請求項21】

如請求項19或20之方法，其中該方法進一步包含乾燥該摻合物。

【請求項22】

如請求項19或20之方法，其中該方法進一步包含研磨該摻合物及使其共同過篩。

【請求項23】

如請求項19或20之方法，其中該乾燥混合實施至少四十五(45)分鐘。

【請求項24】

如請求項23之方法，其中該乾燥混合實施不超過二十四(24)小時之持續時間。

【請求項25】

一種雙層錠劑，其包含貝派地酸及依折麥布，其中第一層包含：
利用醫藥上可接受之賦形劑粒化之依折麥布；
且其中第二層包含：

利用潤滑劑及醫藥上可接受之賦形劑粒化之貝派地酸，其中該潤滑劑係膠體二氧化矽，且其中該醫藥學上可接受之賦形劑係羥丙基纖維素

(HPC-L)。

【請求項26】

如請求項25之雙層錠劑，其中該貝派地酸係該總錠劑之至少20重量%且不超過64重量%且依折麥布係該總錠劑之至少1重量%且不超過7重量%。

【請求項27】

如請求項25或26之雙層錠劑，其中該第一層係該總錠劑之至少0.1重量%且不超過23重量%且該第二層係該總錠劑之至少0.1重量%且不超過74重量%。

【請求項28】

如請求項25或26之雙層錠劑，其中該錠劑之易碎性係至少0.01%且不超過0.1%。

【請求項29】

一種製造包含依折麥布顆粒及貝派地酸顆粒之單層錠劑之方法，該方法包含：

混合貝派地酸及膠體二氧化矽以獲得乾燥混合物；

使該乾燥混合物與包含羥丙基纖維素(HPC-L)及膠體二氧化矽之黏合劑溶液粒化，以獲得該貝派地酸顆粒；

使包含依折麥布之組合物粒化，以獲得依折麥布顆粒；

將該依折麥布顆粒及該貝派地酸顆粒摻和在一起，以獲得粒化混合物；

將該粒化混合物壓縮成該單層錠劑；及

對該單層錠劑進行包衣。

【請求項30】

如請求項29之方法，其中該方法進一步包含乾燥該等錠劑。

【請求項31】

如請求項29或30之方法，其中該包衣包含以下中之一或多者：
PVA、1型甘油單辛醯基癸酸酯、月桂硫酸鈉、二氧化鈦及滑石。

【請求項32】

如請求項29或30之方法，其中該包衣包含以下中之每一者：PVA、1型甘油單辛醯基癸酸酯、月桂硫酸鈉、二氧化鈦及滑石。

【請求項33】

一種製造包含依折麥布顆粒及貝派地酸顆粒之雙層錠劑之方法，該方法包含：

混合貝派地酸及膠體二氧化矽以獲得乾燥混合物；

以包含羥丙基纖維素(HPC-L)及膠體二氧化矽之黏合劑溶液使該乾燥混合物粒化，以獲得該貝派地酸顆粒；

使包含依折麥布之組合物粒化，以獲得該依折麥布顆粒；

摻和該等依折麥布顆粒與醫藥上可接受之賦形劑；

摻和該等貝派地酸顆粒與醫藥上可接受之賦形劑；

將該等依折麥布及貝派地酸摻合物壓縮成含有兩個(2)單獨層之雙層錠劑；及

對該雙層錠劑進行包衣。

【請求項34】

如請求項33之方法，其中該方法進一步包含乾燥該等錠劑。

【請求項35】

如請求項33或34之方法，其中該貝派地酸組合物進一步包含硬脂醯富馬酸鈉及/或硬脂酸鎂。

【請求項36】

如請求項33或34之方法，其中該依折麥布組合物包括陰離子表面活性劑。

【請求項37】

一種套組，其包含如請求項1至5中任一項之一或多種粒化組合物、一或多種如請求項6至18中任一項之醫藥組合物或一或多種如請求項25至28中任一項之錠劑以及使用說明書。

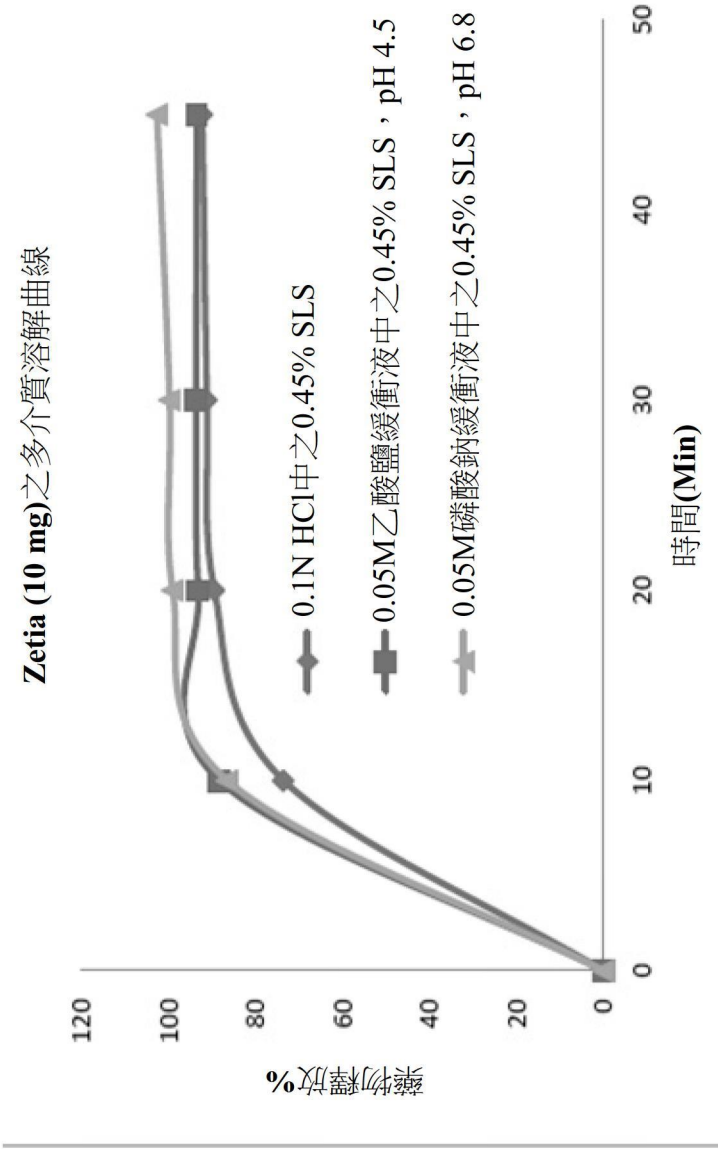
【請求項38】

如請求項37之套組，其中該等使用說明書敘述用於混合一或多種該等粒化組合物或醫藥組合物或一或多種錠劑與一或多種組合物之方法，或敘述用於混合一或多種該等粒化組合物或醫藥組合物或一或多種錠劑與一或多種組合物之指示。

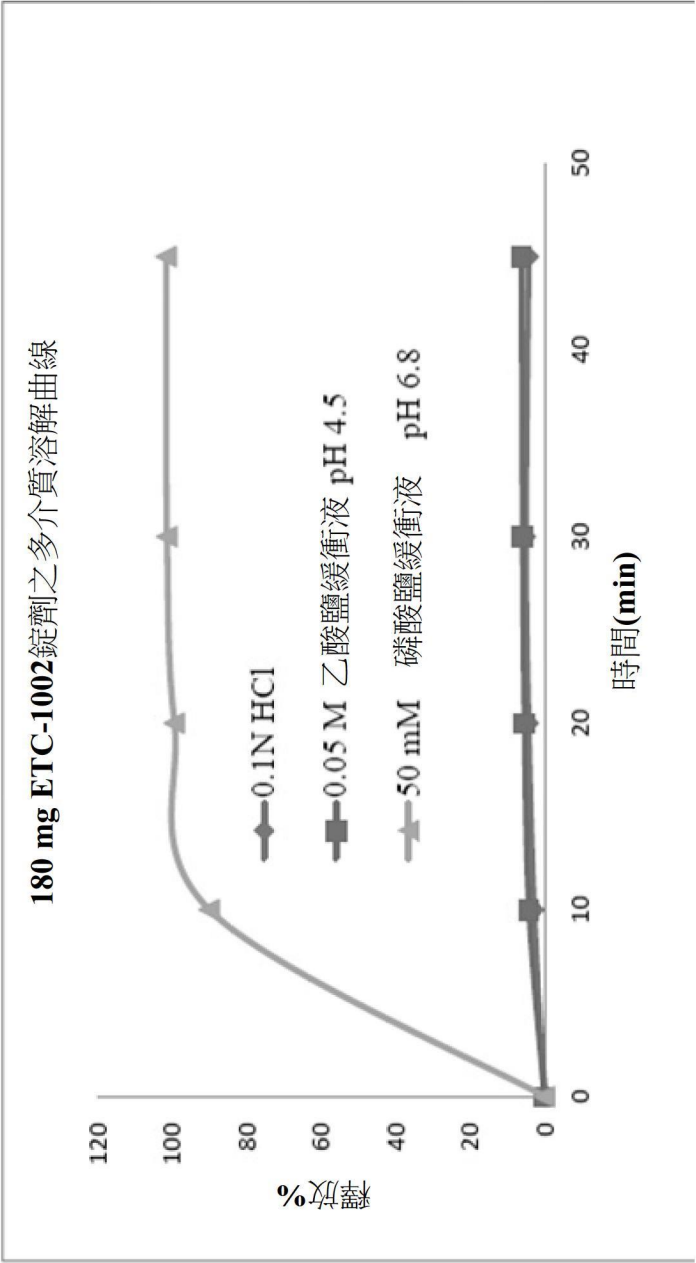
【請求項39】

一種醫藥組合物之用途，其係用於製備治療心血管疾病或降低其風險之藥劑，其中該醫藥組合物包含：貝派地酸，其與膠體二氧化矽及HPC-L混合；依折麥布；及醫藥上可接受之賦形劑。

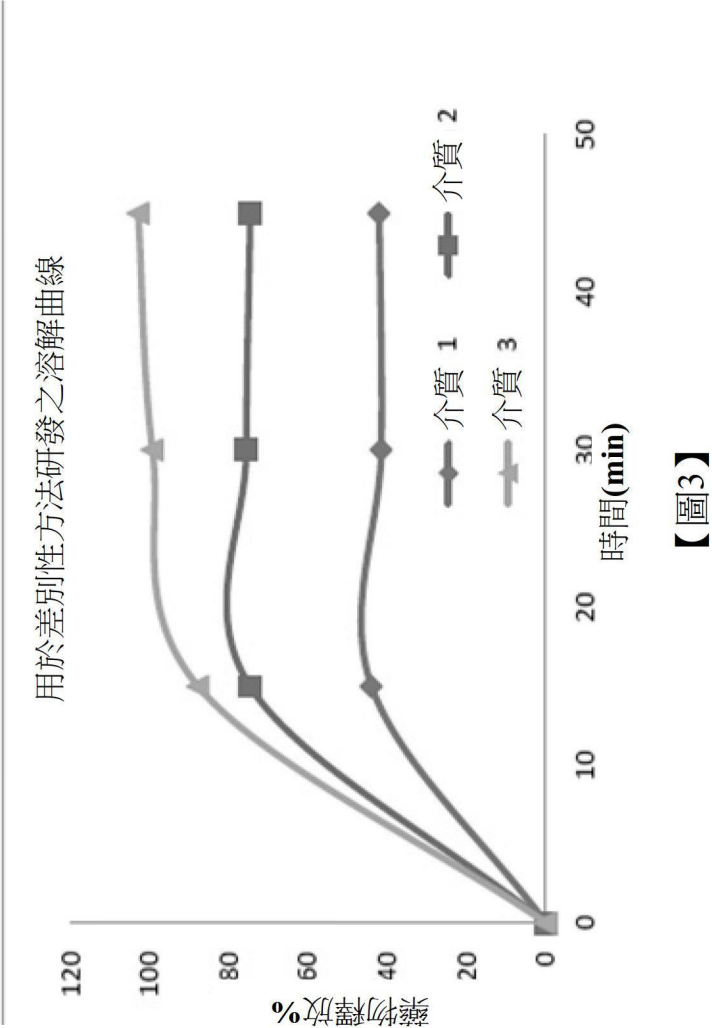
【發明圖式】

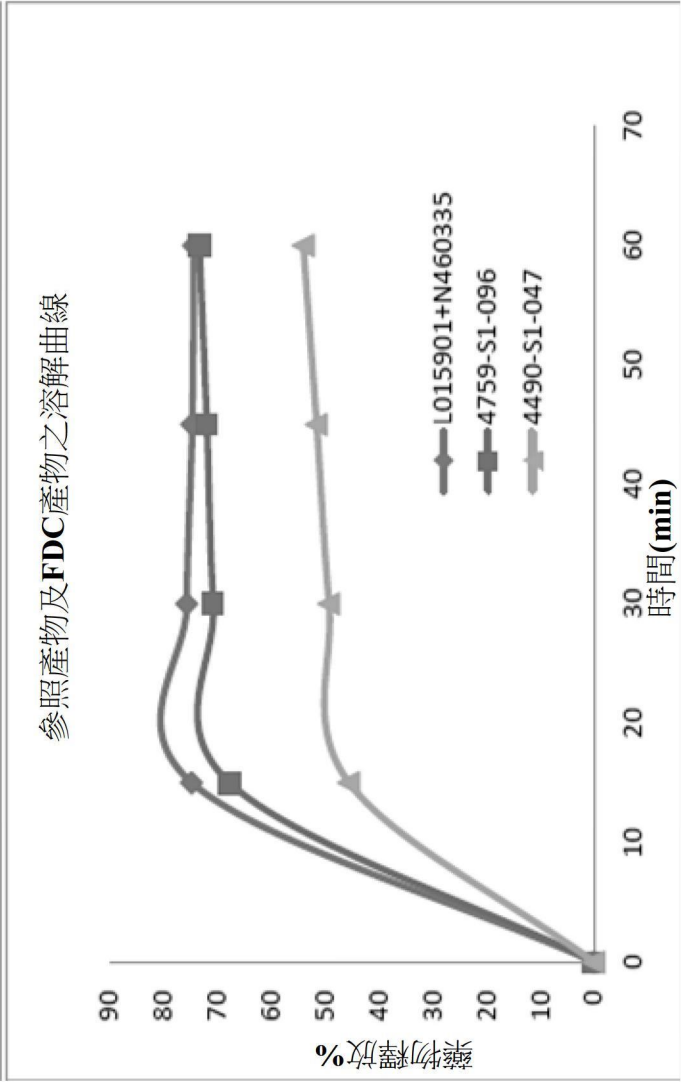


【圖1】

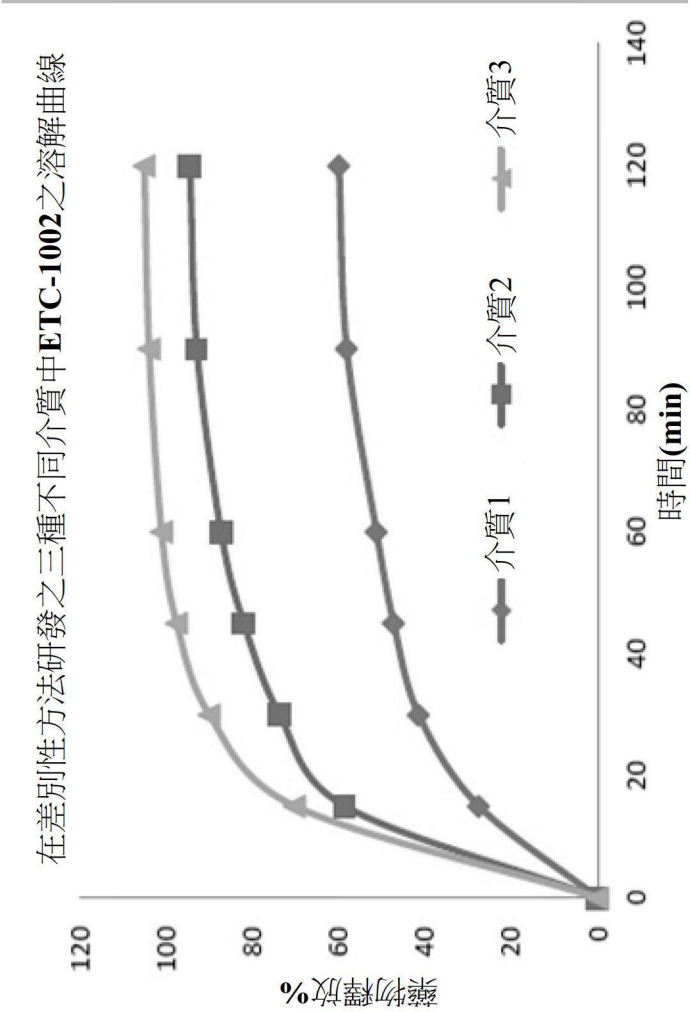


【圖2】

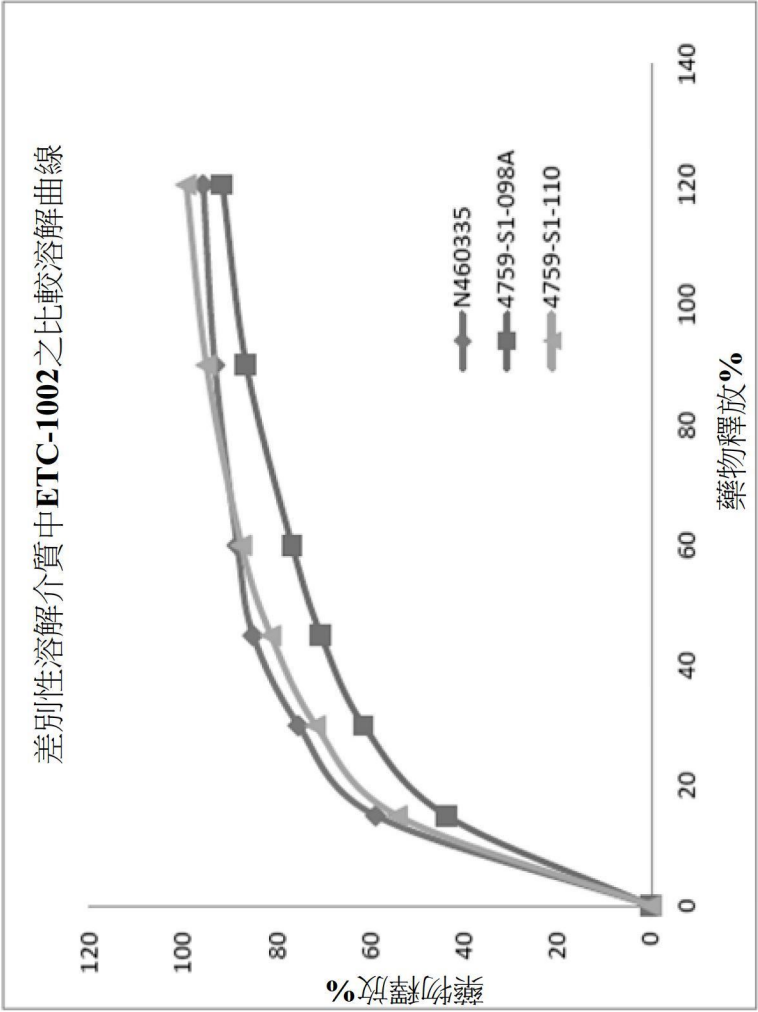




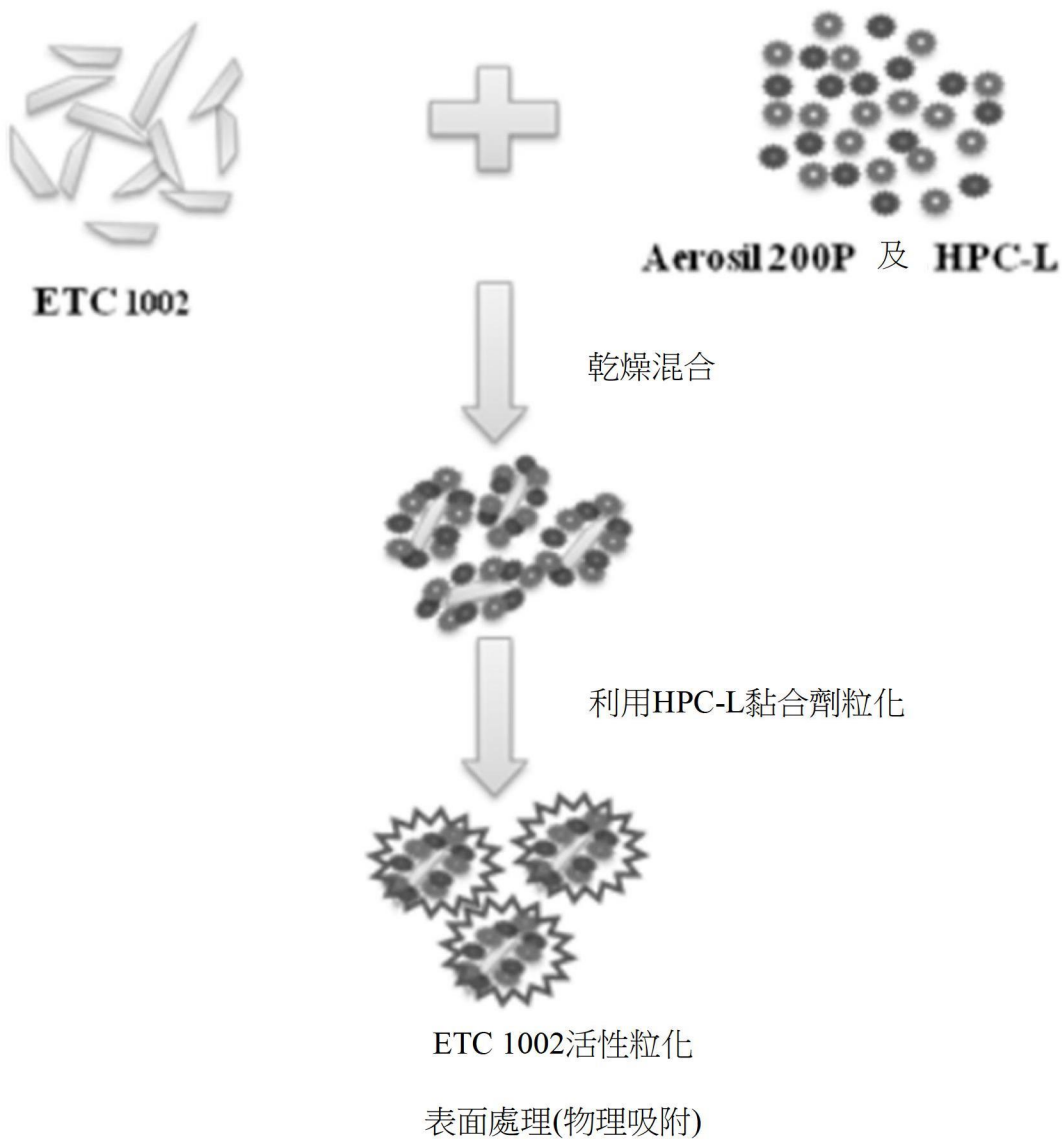
【圖4】



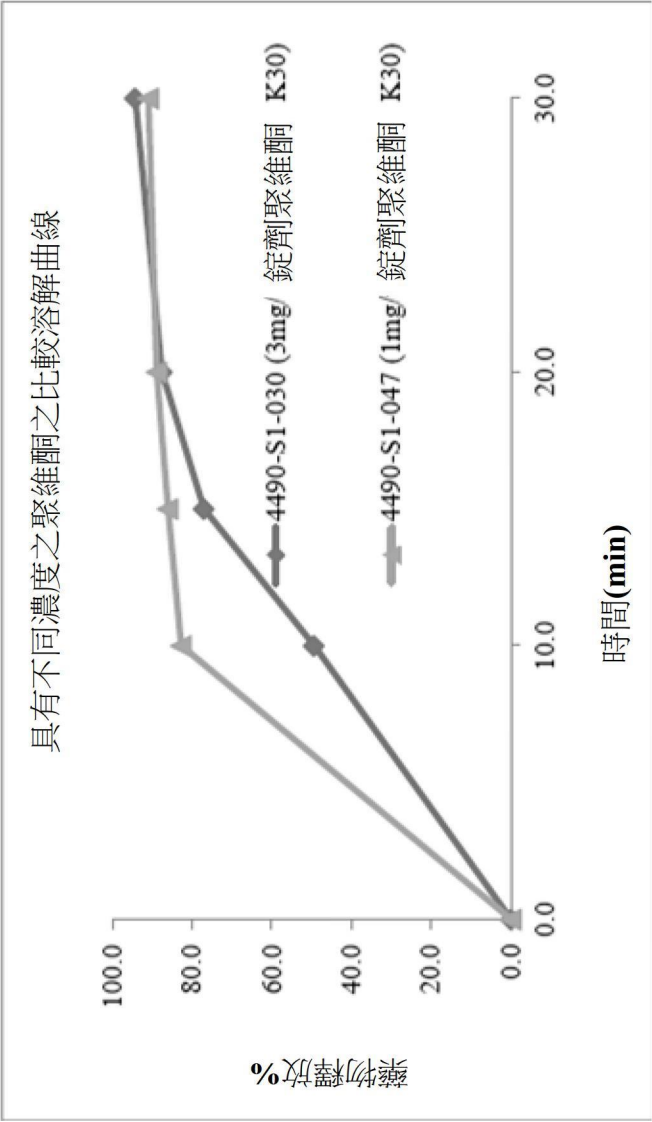
【圖5】



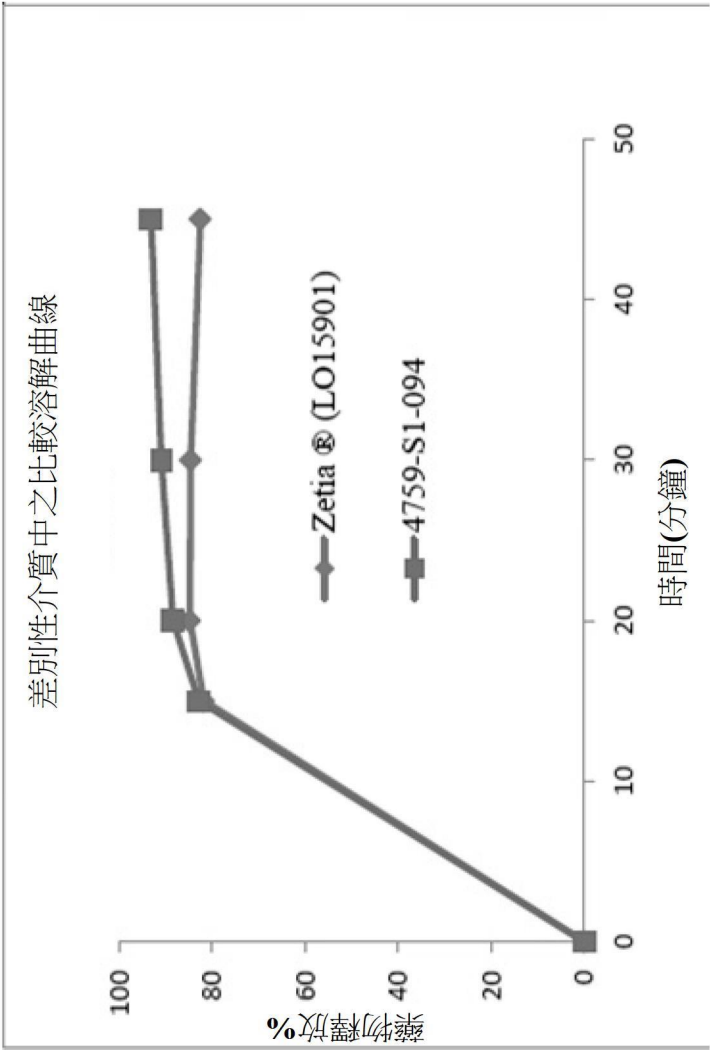
【圖6】



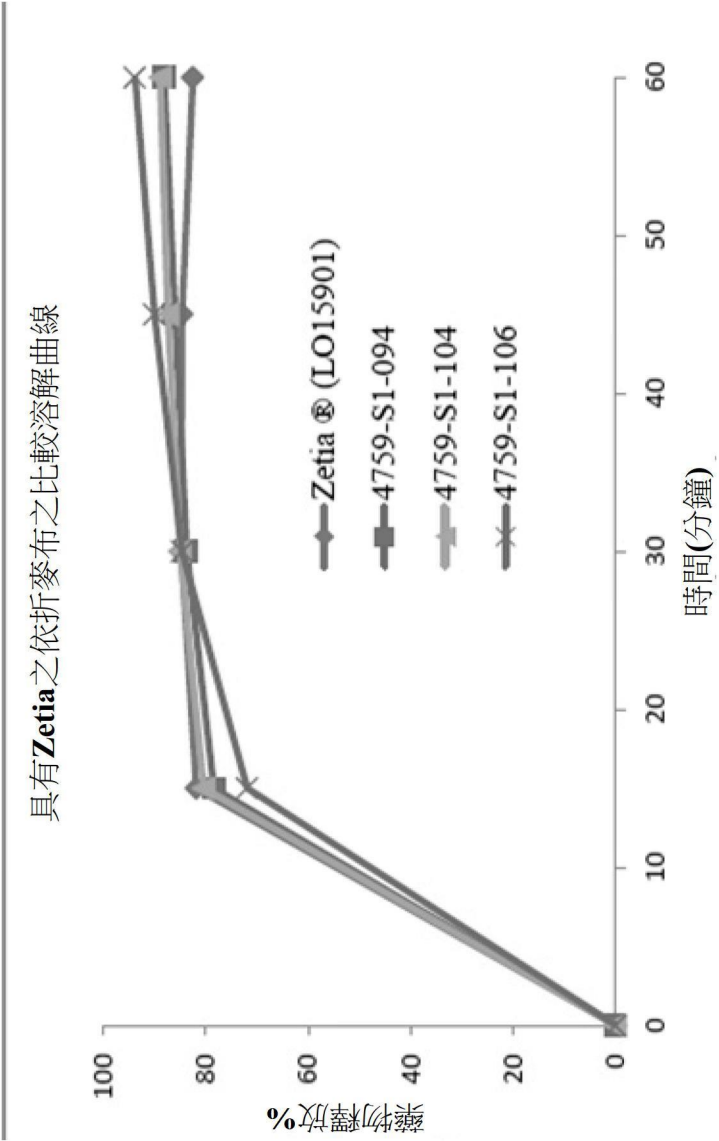
【圖7】



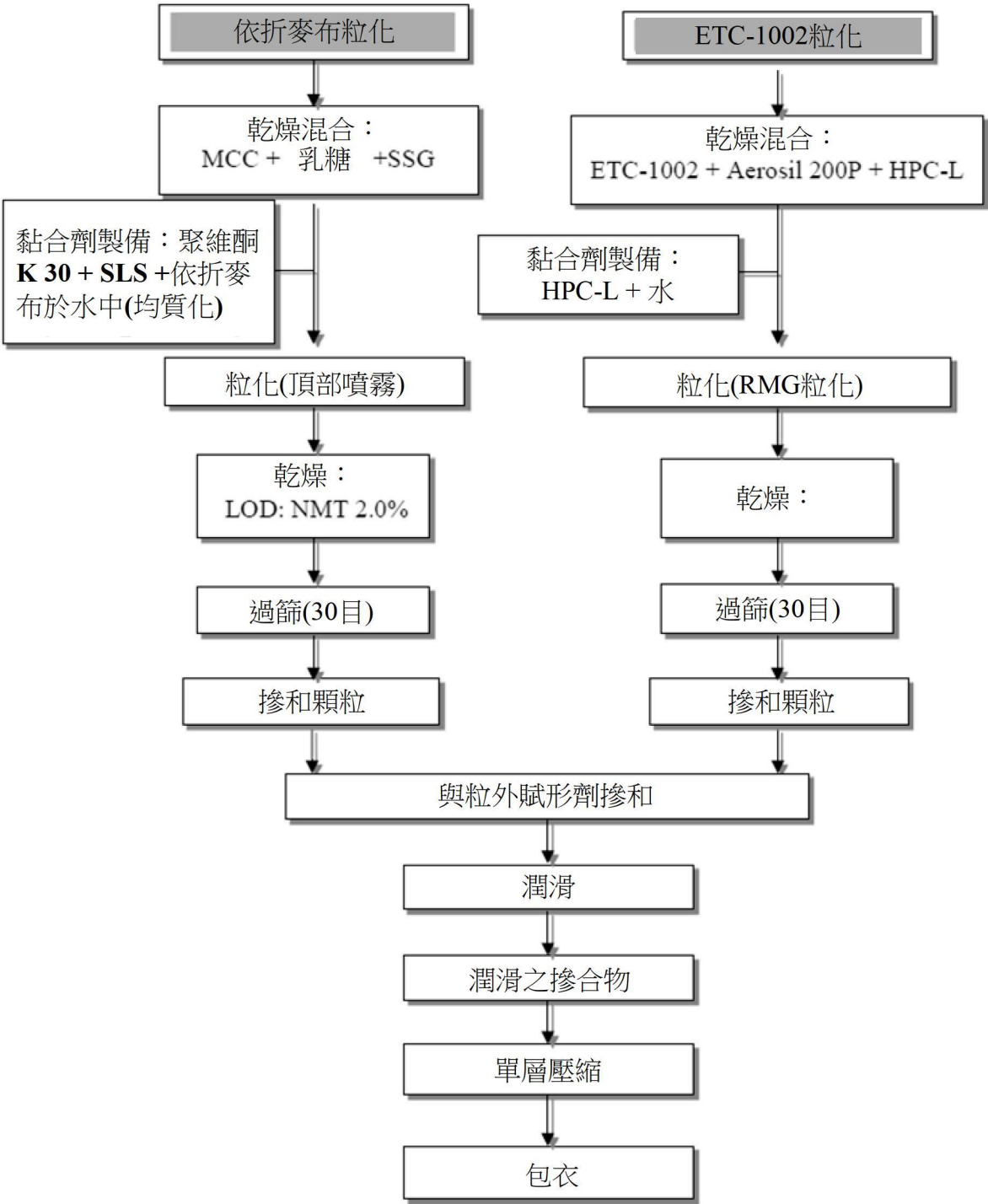
【圖8】



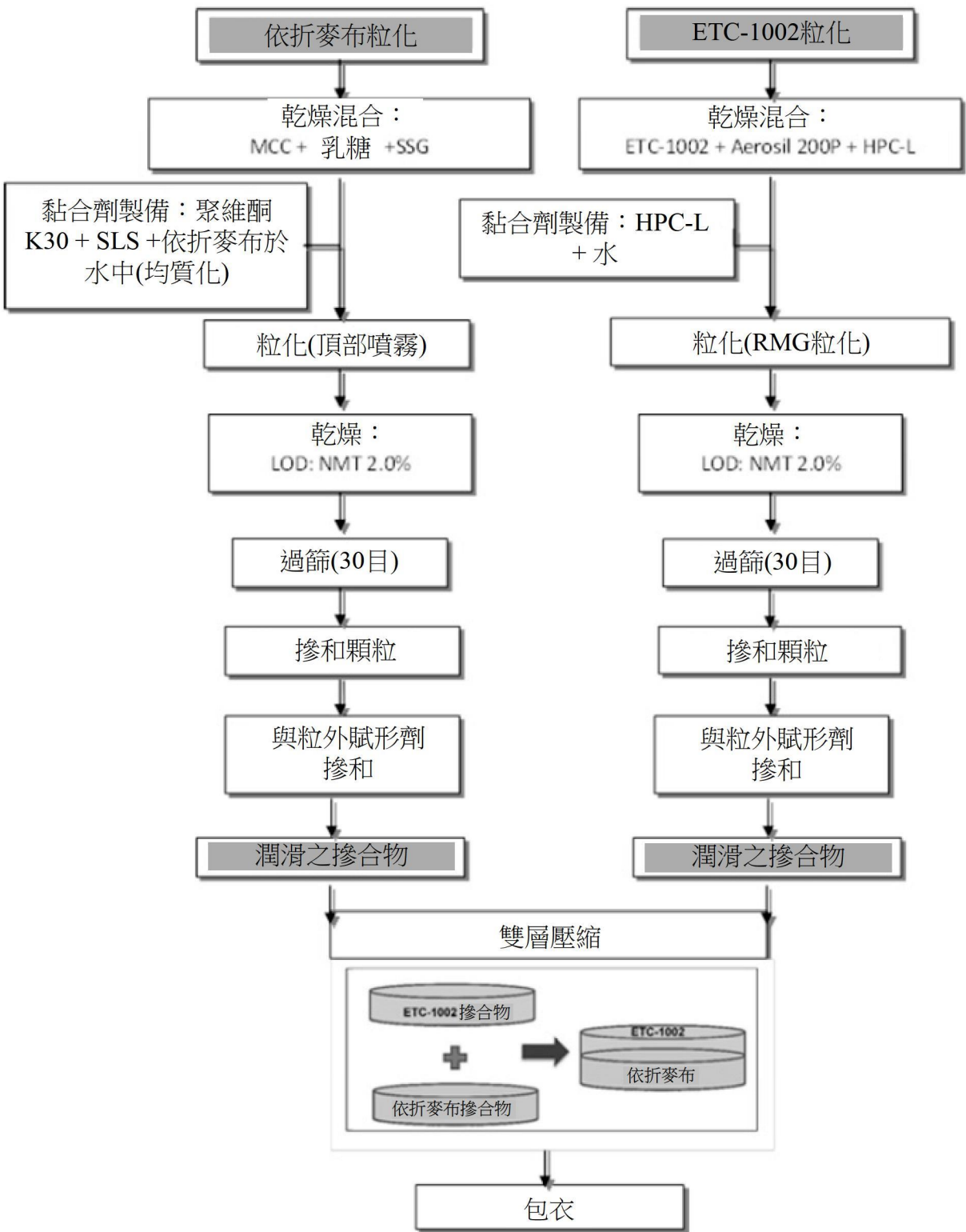
【圖9】



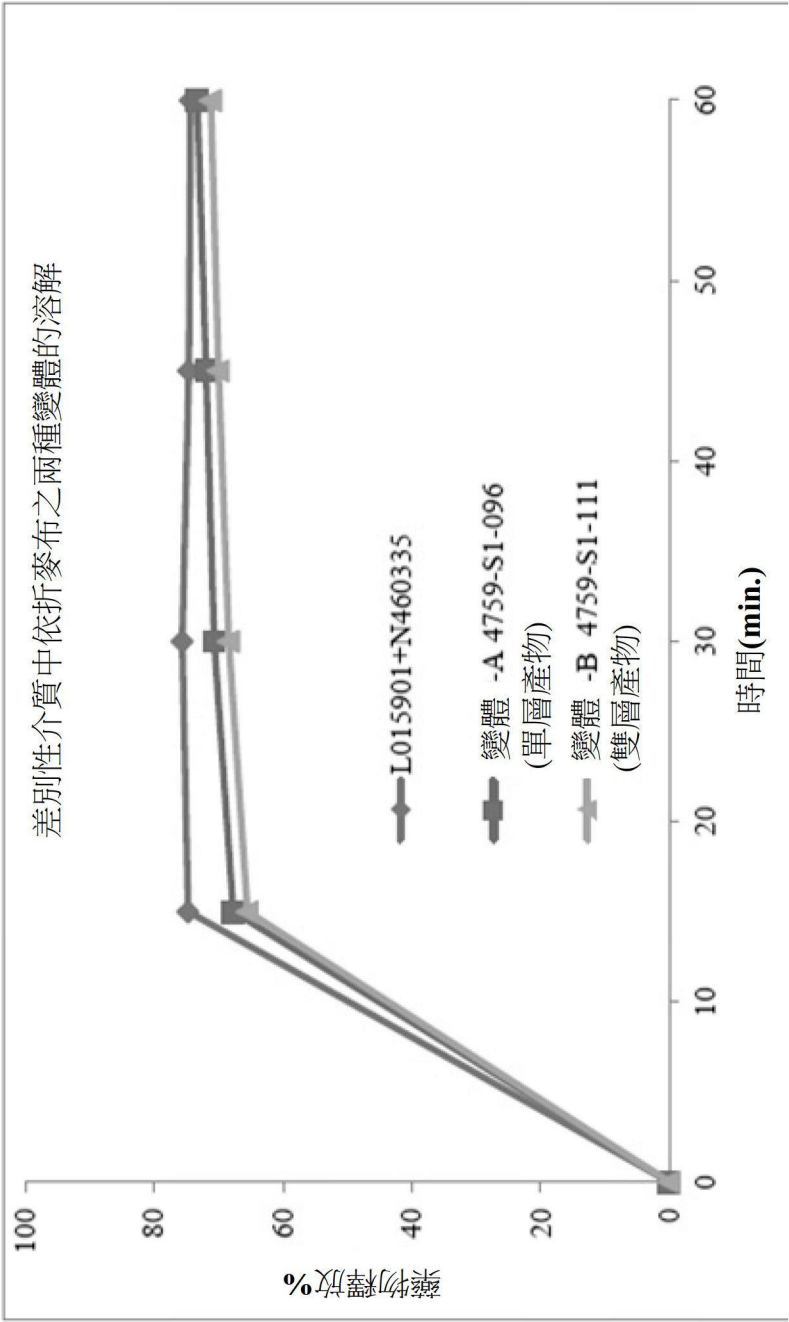
【圖10】



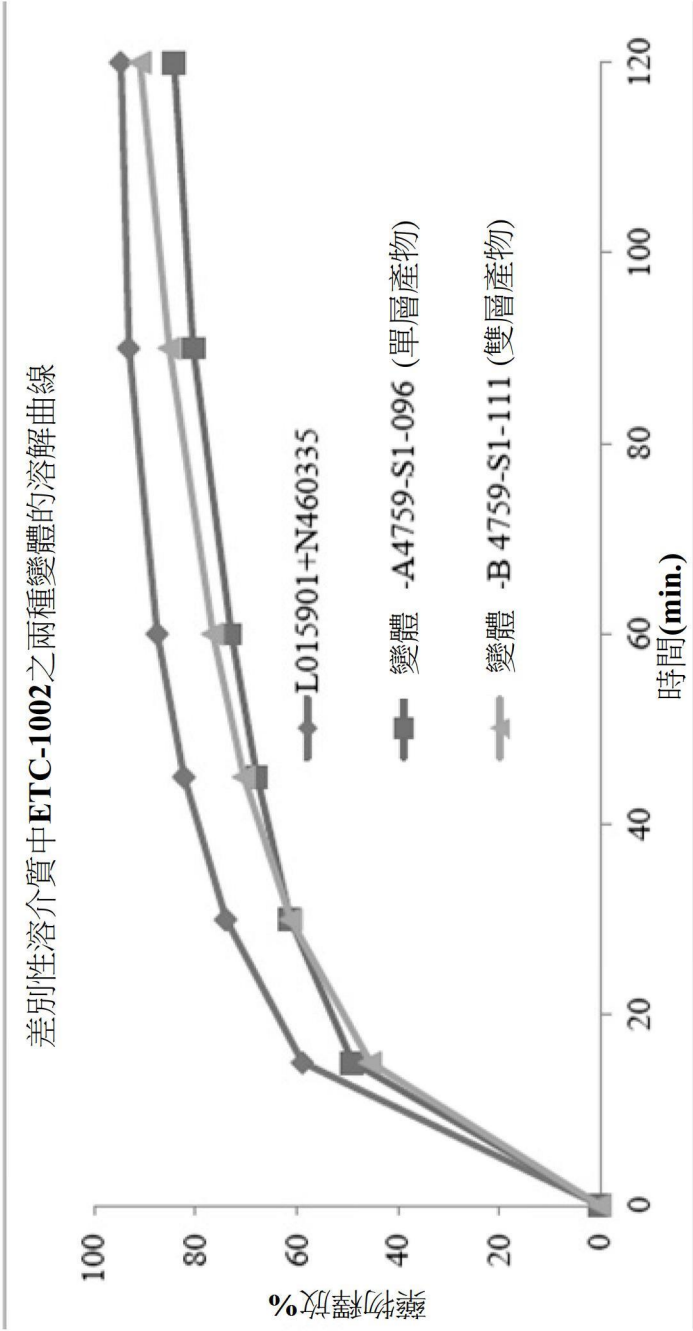
【圖11】



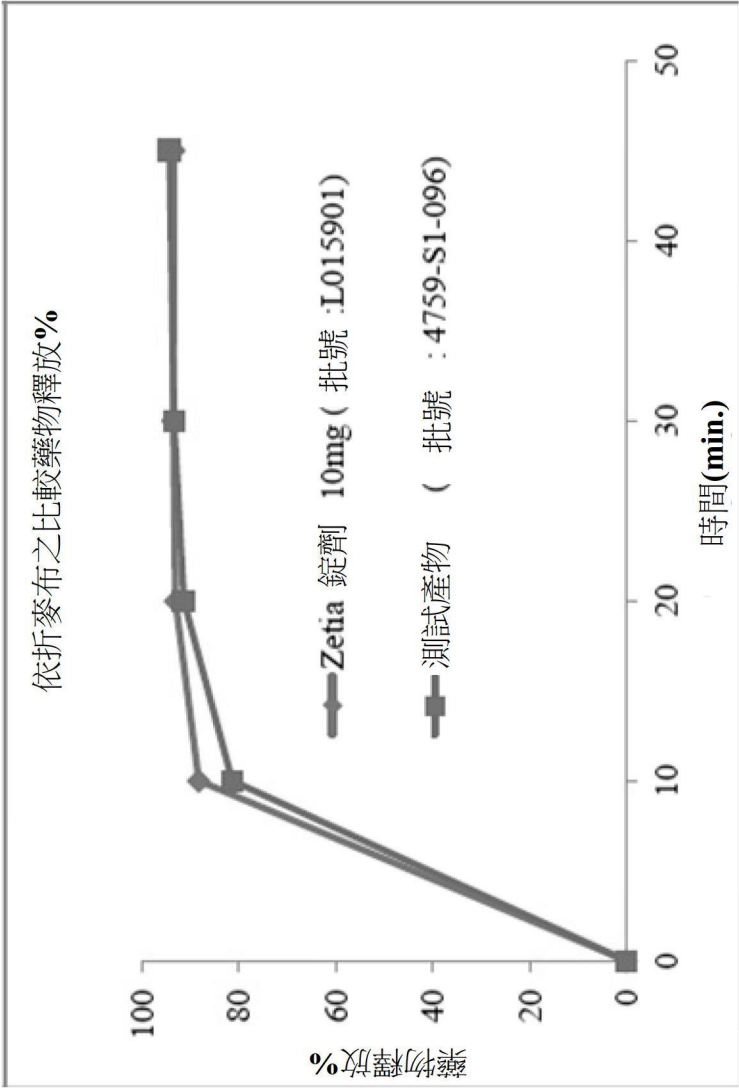
【圖12】



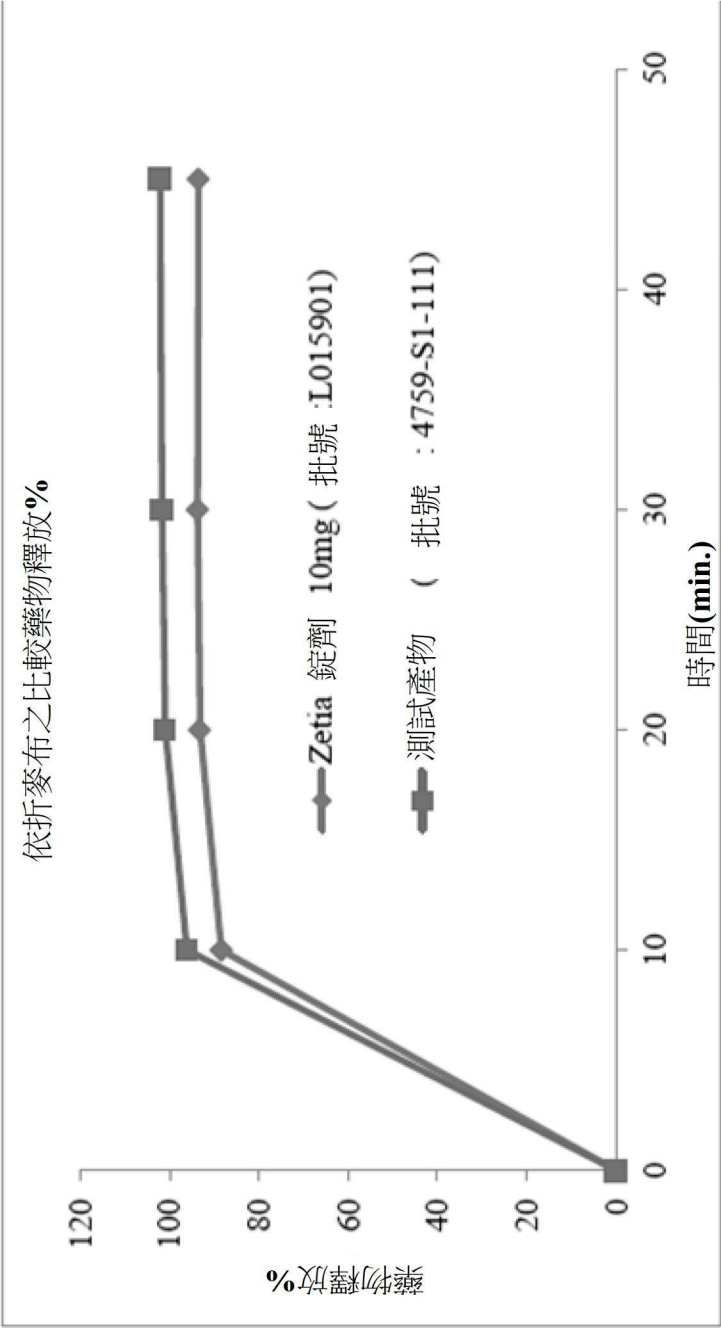
【圖13】



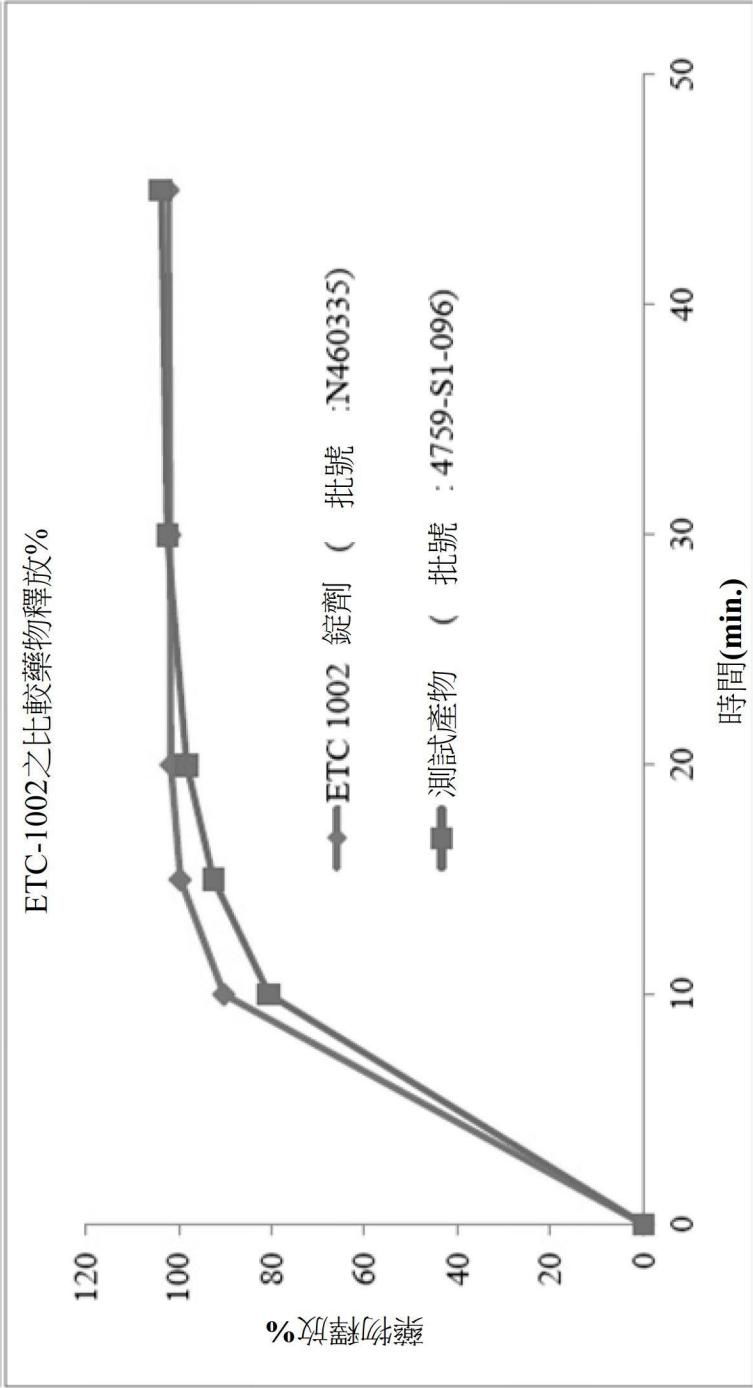
【圖14】



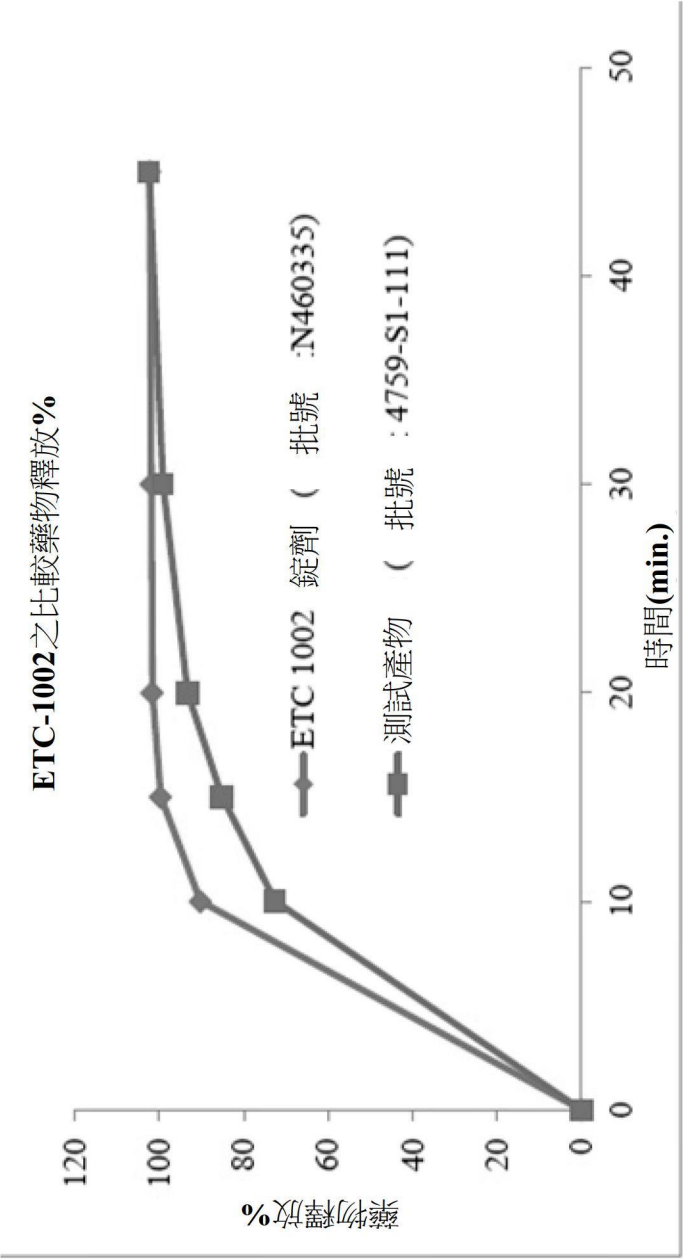
【圖15】



【圖16】



【圖17】



【圖18】