



УКРАЇНА

(19) **UA**(11) **126451**(13) **C2**

(51) МПК

A61K 9/16 (2006.01)**A61K 9/20** (2006.01)**A61K 31/202** (2006.01)**A61K 31/397** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2019 11462	(72) Винахідник(и):	Абделнассер Мохамед (US), Пілгаонкар Пратібха С. (US), Ганді Анікумар С. (US)
(22) Дата подання заявки:	25.05.2018	(73) Володілець (володільці):	ЕСПЕРІОН ТЕРАПЕУТИКС, ІНК., 3891 Ranchero Drive, Suite 150, Ann Arbor, MI 48108, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	06.10.2022	(74) Представник:	Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	62/511,889, 15/859,279	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2017/023165 A1 US 2010/234342 A1
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	26.05.2017, 29.12.2017		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	27.04.2020, Бюл.№ 8		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	05.10.2022, Бюл.№ 40		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2018/034646, 25.05.2018		

(54) СКЛАДИ У ФІКСОВАНИХ ДОЗАХ**(57) Реферат:**

У даному документі розкриті нові композиції, що містять: бемпедоєву кислоту і езетиміб, набори, способи застосування і способи отримання зазначених нових композицій. А саме, склади в даному документі передбачають фармацевтичні композиції, що характеризуються дуже гарною стабільністю і властивостями вивільнення щодо обох лікарських продуктів. Ці поліпшені склади застосовні при лікуванні і профілактиці серцево-судинних захворювань.

UA 126451 C2

Посилання на споріднені заявки

За даною заявкою заявляється пріоритет згідно з попередньою заявкою на патент США № 62/511889, поданою 26 травня 2017 р., і заявкою на патент США № 15/859279, поданою 29 грудня 2017 р., які повністю включені в даний документ за допомогою посилання.

5 Попередній рівень техніки даного винаходу

Область техніки даного винаходу

Дане розкриття відноситься до складів, наборів, способів застосування і способів виготовлення фармацевтичних складів, що містять бемпедоеву кислоту і езетиміб.

Опис попереднього рівня техніки

10 Певні терапевтичні молекули, що відносяться до категорій або хімічних класів, були ідентифіковані або, точніше, визнані такими, що мають погану сипкість і липкі властивості матеріалу. Крім того, хоча це формально не виражене правило, хіміки, як правило, відзначають, що сполуки з класу II біофармацевтичної системи класифікації (BCS) важко складати через той факт, що сполуки класу II погано розчиняються у воді і, отже, характеризуються поганим розчиненням в шлунково-кишковому тракті. Як бемпедоева кислота (ETC-1002), так і езетиміб відносяться до сполук лікарських продуктів класу II BCS. Обидва погано розчиняються у воді і мають високу проникність. У твердому стані бемпедоева кислота має погані характеристики сипкості і є дуже липкою. Липкість, що спостерігається, негативно впливає на різні стадії при розробці фармацевтичних складів, включаючи в себе зважування, змішування, гранулювання і пресування. Ці проблеми негативно впливають на операції з виробництва лікарських засобів, особливо на пресування таблеток (робота на низьких оборотах, зміна маси, часті зупинки машини і т.д.). Стандартне гранулювання бемпедоевої кислоти лише трохи знижує липку поведінку, тим самим покращуючи технологічність. Бемпедоева кислота також характеризується відносно низькою температурою плавлення, 88-91 °C, і як така сприяє зменшенню пластичності маси.

Хіміки, що розробляють склади, надали розчини; проте така робота є унікальною для конкретного досліджуваного лікарського засобу. Повинен бути досягнутий баланс між 2

стабільністю і характеристиками вивільнення, щоб адаптований потік і інші об'ємні фізичні властивості відповідали заздалегідь визначеним вимогам безпеки для кожного API. Це робить область техніки складів API дуже непередбачуваною. Таким чином, хіміки, що розробляють склади, не мають єдиного універсального набору правил або добавок, які покращують фармакодинамічні і/або об'ємні властивості будь-якого даного API.

Відповідно, існує необхідність в розробці стабільних і ефективних фармацевтичних композицій, які дозволяють складу бемпедоевої кислоти і езетиміба мати покращені, бажані РК і об'ємні фізичні властивості.

Дане розкриття долає труднощі, пов'язані зі спільним складом бемпедоевої кислоти і езетиміба, як детально описано нижче.

Коротке розкриття даного винаходу

40 У даному документі розкрита розробка нових комбінованих складів для лікарського препарату, що містить бемпедоеву кислоту (ETC-1002) і езетиміб. Також в даному документі розкриті гранульовані композиції бемпедоевої кислоти.

Два варіанти складу для комбінації визначені як поліпшені і сумісні як для бемпедоевої кислоти (ETC-1002), так і для езетиміба з дослідження біодоступності, проведеного і розкритого в даному документі: одношаровий і двошаровий таблетований склад. Одношарова таблетка виготовляється з гранульованих сумішей обох сполук, змішаних в один шар. Двошарова таблетка виготовляється з гранульованих сумішей кожної сполуки, спресованих в два (2) окремі шари.

Автори винаходу виявили, що обробка поверхні ETC-1002 колоїдним діоксидом кремнію зменшує або усуває проблему липкості. Ця обробка включає в себе змішування ETC-1002 спочатку з колоїдним діоксидом кремнію, а потім змішування суміші з гідроксипропілцелюлозою (HPC-L) і мікрокристалічною целюлозою в високошвидкісному змішувачі-грануляторі; до гранулювання. Гранулювання також проводять за допомогою зв'язуючого розчину, що містить колоїдний діоксид кремнію і гідроксипропілцелюлозу (HPC-L). Обробку ETC-1002 і приготування преміксу для гранулювання проводять таким чином, щоб: 1) активній речовині була надана надмірна гідрофобність, 2) профіль розчинення і вивільнення ETC-1002 піддавався впливу несприятливих наслідків, 3) на стабільність ETC-1002 це не впливало негативно і 4) не виникала несумісність ні з однією з допоміжних речовин в комбінованому складі з фіксованими дозами, що містить езетиміб, особливо в одношаровому складі.

Короткий опис графічних матеріалів 3

60 На фіг. 1 показаний профіль розчинення Зетії для езетиміба в 500 мл середовища для

розчинення з використанням USP Apparatus-II при 50 об/хв.

На фіг. 2 показаний профіль розчинення таблетки бемпедоевої кислоти в різних середовищах з 2,0 % мас./об. лаурилсульфату натрію (SLS).

На фіг. 3 показаний профіль розчинення для комбінацій еталонних продуктів при різних умовах розчинення.

Фіг. 4 являє собою графік профілів розчинення еталонного продукту і продукту комбінації у фіксованих дозах в дискримінативних середовищах розчинення, що відображають різницю в обробці гранулювання.

На фіг. 5 показаний профіль розчинення бемпедоевої кислоти в трьох різних дискримінативних середовищах.

Фіг. 6 являє собою графік, на якому показано порівняльний профіль розчинення таблетки бемпедоевої кислоти (еталонний продукт) в порівнянні з одношаровими таблетками комбінації фіксованих доз, що містять великодисперсну і дрібнодисперсну бемпедоеву кислоту.

На фіг. 7 показана обробка поверхні гранульованих частинок, що містять бемпедоеву кислоту, за допомогою зв'язуючої речовини Aerosil® і HPC-L.

Фіг. 8 являє собою графік, на якому показано профіль розчинення таблеток, що мають різні концентрації зв'язуючої речовини.

На фіг. 9 показаний порівняльний профіль розчинення таблетки-прототипу з комбінацією фіксованих доз і досліджуваної таблетки езетиміба (10 мг) в дискримінативному середовищі розчинення.

На фіг. 10 представлений порівняльний профіль розчинення для різних партій гранульованого езетиміба.

На фіг. 11 показаний спосіб виготовлення одношарових таблеток з комбінацією фіксованих доз.

На фіг. 12 показаний спосіб виготовлення двошарових таблеток з комбінацією фіксованих доз.

На фіг. 13 показані порівняльні профілі розчинення для езетиміба з одношарових і двошарових таблеток в порівнянні з еталонним продуктом.

На фіг. 14 показані порівняльні профілі розчинення бемпедоевої кислоти з одношарових і двошарових таблеток в порівнянні з еталонним продуктом.

На фіг. 15 показані порівняльні профілі розчинення езетиміба з одношарової таблетки з комбінацією фіксованою доз у порівнянні з досліджуваним продуктом езетимібом. 4

На фіг. 16 показані порівняльні профілі розчинення бемпедоевої кислоти з одношарової і двошарової таблетки в порівнянні з досліджуваним продуктом езетимібом.

На фіг. 17 показані порівняльні профілі розчинення бемпедоевої кислоти з одношарової і двошарової таблетки в порівнянні з досліджуваним продуктом езетимібом.

На фіг. 18 показані порівняльні профілі розчинення бемпедоевої кислоти з досліджуваного продукту з комбінацією фіксованих доз в середовищі QC.

Детальний опис даного винаходу

Коротко, і як описано більш детально нижче, в даному документі описані нові композиції, що містять бемпедоеву кислоту або бемпедоеву кислоту і езетиміб, набори, способи застосування і способи виготовлення зазначених композицій. Переваги цього підходу численні і включають в себе, без обмеження, поліпшені фармакокінетичні (РК) властивості одного або обох з бемпедоевої кислоти і езетиміба, а також поліпшену сипкість і інші об'ємні фізико-хімічні властивості композиції в твердому стані. Як описано вище, багато сполук класу II BCS характеризуються зниженими РК і об'ємними властивостями. Отже, існує значна потреба в складах, які покращують фізико-хімічні властивості фармацевтичних композицій, що містять бемпедоеву кислоту.

Визначення

Терміни, які використовуються в формулі винаходу і описі, визначені, як викладено нижче, якщо не вказано інше. Крім того, якщо будь-який термін або символ, який використовується в даному документі, не визначений, як викладено нижче, він буде характеризуватися своїм звичайним значенням у даній галузі техніки.

Практика винаходу включає в себе застосування звичайних технологій органічної хімії, молекулярної біології (включаючи в себе рекомбінантні технології), мікробіології, клітинної біології, біохімії та імунології, які відомі фахівцям у даній галузі техніки.

Як використовується в даному документі і в поданій формулі винаходу, окремі елементи, такі як в однині та множині, і аналогічні посилання в контексті опису елементів (особливо в контексті наступної формули винаходу), повинні тлумачитися як такі, що охоплюють як однину, так і множину, якщо інше не зазначено в даному документі або явно не суперечить контексту.

Перерахування діапазонів значень в даному документі просто призначене для того, щоб служити коротким способом індивідуального посилання на кожне окреме значення, що потрапляє в діапазон, включаючи в себе верхню і нижню межі діапазону, якщо в даному документі не вказано інше, і кожне окреме значення включається в опис, як якщо б воно було індивідуально викладено в даному документі. Всі способи, описані в даному документі, можуть бути виконані в будь-якому потрібному порядку, якщо 5

інше не зазначено в даному документі або інше явно не суперечить контексту. Використання будь-яких і всіх прикладів або ілюстративних формулювань (наприклад, "таких як"), представлених в даному документі, призначене просто для кращого освітлення варіантів здійснення і не накладає обмеження на обсяг формули винаходу, якщо не вказано інше. Жодне формулювання в описі не повинне бути витлумачене як те, що вказує на необов'язковий елемент як істотний.

Використовуваний в даному документі термін "серцево-судинні захворювання" відноситься до захворювань серця і системи кровообігу. Ці захворювання часто пов'язані з дисліппротеїнеміями і/або дисліпідеміями. Серцево-судинні захворювання, при яких композиції даного винаходу застосовні для профілактики або лікування, включають в себе, без обмеження, атеросклероз; інсульт; ішемію; дисфункції ендотелію, зокрема дисфункції, що впливають на еластичність кровоносних судин; захворювання периферичних судин; ішемічну хворобу серця; інфаркт міокарда; інфаркт головного мозку і рестеноз.

Використовуваний в даному документі термін "дисліпідемія" відноситься до порушень, які призводять до аберантних рівней циркулюючих ліпідів або проявляються ними. Оскільки рівні ліпідів у крові занадто високі, композиції даного винаходу вводять пацієнту для відновлення нормальних рівнів. Нормальні рівні ліпідів повідомляються в медичних трактатах, відомих фахівцям у даній галузі техніки. Наприклад, рекомендовані рівні в крові ЛПНЩ, ЛПВЩ, вільних тригліцеридів та інших параметрів, що відносяться до метаболізму ліпідів, можна знайти на веб-сайті Американської кардіологічної асоціації та Національної освітньої програми з холестерину Національного інституту серця, легенів і крові (http://www.americanheart.org/cholesterol/about_level.html і http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/chol/hb-c_what.html, відповідно). В даний час рекомендований рівень холестерину ЛПВЩ в крові перевищує 35 мг/дл; рекомендований рівень холестерину ЛПНЩ в крові нижче 130 мг/дл; рекомендоване співвідношення холестерину ЛПНЩ:ЛПВЩ в крові нижче 5:1, в ідеалі 3,5:1; і рекомендований рівень вільних тригліцеридів в крові становить менше ніж 200 мг/дл. Термін "суб'єкт" відноситься до будь-якого ссавця, включаючи в себе людей, і, таким чином, включає в себе ссавців, таких як тварини, що представляють ветеринарний і дослідницький інтерес, які включають в себе, без обмеження: мавп, велику рогату худобу, коней, собак, кішок і гризунів. Термін "суб'єкт" взаємозамінений з терміном "пацієнт".

Термін "достатня кількість" означає кількість, достатню для досягнення бажаного ефекту, наприклад, кількість, достатню для модулювання агрегації білка в клітині.

Термін "терапевтично ефективна кількість" являє собою кількість, яка ефективна для поліпшення симптому захворювання. Терапевтично ефективна кількість може, згідно з 6 деякими варіантами здійснення, являти собою "профілактично ефективну кількість", оскільки профілактика може розглядатися як терапія.

Термін "введення" лікарського засобу та/або терапії суб'єкту (і граматичні еквіваленти цієї фрази) відноситься як до прямого, так і опосередкованого введення, яке може являти собою введення суб'єкту медичним працівником, може бути самостійним введенням і/або опосередкованим введенням, яке може бути дією, яка вказує або спонукає призначати лікарський засіб та/або терапію суб'єкту.

Термін "лікування" порушення або захворювання відноситься до вживання заходів щодо пом'якшення симптомів порушення або захворювання чи іншим чином для отримання деяких корисних або бажаних результатів для суб'єкта, в тому числі клінічних результатів. Будь-які корисні або бажані клінічні результати можуть включати в себе, без обмеження, ослаблення або поліпшення одного або декількох симптомів раку або умовної виживаності і зменшення навантаження пухлини або об'єму пухлини; зменшення ступеня захворювання; затримку або уповільнення прогресування пухлини або прогресування захворювання; поліпшення, пом'якшення або стабілізацію пухлини і/або хворобливого стану або інші корисні результати.

Сполуки за даною технологією можуть існувати у вигляді сольватів, особливо гідратів. Гідрати можуть утворюватися під час виготовлення сполук або композицій, що містять сполуки, або гідрати можуть утворюватися з плином часу через гігроскопічну природу сполук. Сполуки за цією технологією також можуть існувати у вигляді органічних сольватів, в тому числі сольватів DMF, ефіру і спирту. Ідентифікація та отримання будь-якого конкретного сольвату знаходиться

в компетенції звичайного фахівця з синтетичної органічної або медичної хімії.

Для цілей даного опису і доданої формули винаходу, якщо не вказано інше, всі числа, які виражають кількості, розміри, величини, пропорції, форми, склади, параметри, відсотки, параметри, кількості, характеристики та інші числові значення, використані в описі і формулі винаходу, повинні розумітися як змінювані у всіх випадках терміном "приблизно", навіть якщо термін "приблизно" може явно не вказуватися зі значенням, кількістю або діапазоном. Відповідно, якщо не вказано інше, числові параметри, викладені в наступному описі і доданій формулі винаходу, не є і не повинні бути точними, але можуть бути приблизними і/або більші або менші за бажанням, відображаючи допуски, коефіцієнти перерахунку, округлення, похибку вимірювання тощо, а також інші чинники, відомі фахівцям у даній галузі техніки, в залежності від бажаних властивостей, які повинні бути отримані розкритим в даний час об'єктом винаходу. Наприклад, термін "приблизно", коли він відноситься до значення, може означати зміну згідно з деякими аспектами $\pm 100\%$, 7

згідно з деякими аспектами $\pm 50\%$, згідно з деякими аспектами $\pm 20\%$, згідно з деякими аспектами $\pm 10\%$, згідно з деякими аспектами $\pm 5\%$, згідно з деякими аспектами $\pm 1\%$, згідно з деякими аспектами $\pm 0,5\%$ і згідно з деякими аспектами $\pm 0,1\%$ від зазначеної кількості, оскільки такі варіації є придатними для виконання розкритих способів або використання розкритих композицій.

Якщо не вказано інше, всі технічні та наукові терміни, які використовуються в даному документі, характеризуються значенням, загальноприйнятим для фахівця в галузі техніки, до якої відноситься даний винахід.

Протягом усієї даної заявки текст відноситься до різних варіантів здійснення даних сполук, композицій і способів. Різні описані варіанти здійснення призначені для надання безлічі ілюстративних прикладів і не повинні розглядатися як описи альтернативних видів. Швидше слід зазначити, що описи різних наданих в даному документі варіантів здійснення можуть мати обсяг, що перекривається. Варіанти здійснення, обговорювані в даному документі, є просто ілюстративними і не призначені для обмеження обсягу даної технології.

Склади і фармацевтичні композиції

У даному документі розкриті комбінації бемпедоевої кислоти і езетимиба, складені в фармацевтичних композиціях.

Відповідно до одного аспекту в даному розкритті передбачена фармацевтична композиція, що містить: бемпедоеву кислоту, змішану зі змащуючою речовиною, обраною з групи, що складається з: колоїдного діоксиду кремнію, стеарилфумарату натрію і стеарату магнію; езетимиб і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена фармацевтична композиція, причому композиція містить щонайменше 40 % і не більше ніж 95 % бемпедоевої кислоти від загальної маси композиції і щонайменше 0,5 % і не більше ніж 20 % езетимиба від загальної маси композиції.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена фармацевтична композиція, причому композиція додатково містить один або декілька з: стеарату магнію, гідроксипропілцелюлози (HPC-L), сполуки піролідону, сахариду, аніонної поверхнево-активної речовини, мікрокристалічної целюлози і крохмалю.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена фармацевтична композиція, причому композиція додатково містить кожен з таких компонентів: стеарат магнію, гідроксипропілцелюлоза (HPC-L), сполуки піролідону, сахарид, аніонна поверхнево-активна речовина, мікрокристалічна целюлоза і крохмаль. 8

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена фармацевтична композиція, причому мікрокристалічна целюлоза, коли вона присутня, характеризується середнім розміром частинок щонайменше 100 мкм і вмістом води щонайменше 3 % і не більше ніж 5 % по масі мікрокристалічної целюлози.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена фармацевтична композиція, причому аніонна поверхнево-активна речовина, коли вона присутня, являє собою лаурилсульфат натрію.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена фармацевтична композиція, причому сполука піролідону, коли вона присутня, являє собою повідон.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена фармацевтична композиція, причому сахарид, коли він присутній, являє собою моногідрат лактози.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена фармацевтична композиція, причому 1,03 % по масі від загальної кількості стеарату магнію, коли він присутній, характеризується розміром частинок щонайменше 45 мкм і не більше ніж 150 мкм.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена фармацевтична композиція, причому композиція знаходиться у формі таблетки і додатково містить покриття на основі полівінілового спирту (PVA); і причому покриття містить: полівініловий спирт (PVA), гліцеринмонокаприлокапрат типу 1, лаурилсульфат натрію, діоксид титану і тальк.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена фармацевтична композиція, причому кількість стеарату магнію становить від 1 до 10 мг, кількість гідроксипропілцелюлози (HPC-L) становить від 5 до 25 мг, кількість сполуки піролідону становить від 0,5 до 5 мг, кількість сахариду становить від 50 до 100 мг, кількість аніонної поверхнево-активної речовини становить від 0,5 до 5 мг, кількість мікрокристалічної целюлози становить від 25 до 100 мг і кількість натрію крохмалю становить від 5 до 50 мг.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена фармацевтична композиція, в якій кількість бемпедоевої кислоти становить від 80 мг до 250 мг і кількість езетимиба становить від 5 мг до 25 мг. Згідно з деякими аспектами кількість бемпедоевої кислоти становить від 100 мг до 200 мг і кількість езетимиба становить від 7 мг до 15 мг. Згідно з деякими аспектами кількість бемпедоевої кислоти становить від 150 мг до 200 мг і кількість езетимиба становить від 9 мг до 12 мг.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена фармацевтична композиція, в якій кількість бемпедоевої кислоти становить 180 мг, а кількість езетимиба 9

становить 10 мг. Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена фармацевтична композиція, в якій кількість бемпедоевої кислоти являє собою фіксовану дозу і кількість езетимиба являє собою фіксовану дозу.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена фармацевтична композиція, що містить езетиміб і бемпедоеву кислоту, як описано в даному документі, яка має поліпшені характеристики сипучості, як описано в даному документі.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена фармацевтична композиція, що містить езетиміб і бемпедоеву кислоту, як описано в даному документі, яка має поліпшені характеристики нелипкості, як описано в даному документі.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена фармацевтична композиція, що містить езетиміб і бемпедоеву кислоту, як описано в даному документі, яка характеризується поліпшеними характеристиками РК, як описано в даному документі.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена фармацевтична композиція, що містить езетиміб і бемпедоеву кислоту, як описано в даному документі, яка має поліпшені характеристики розчинності, як описано в даному документі.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена фармацевтична композиція, що містить езетиміб і бемпедоеву кислоту, як описано в даному документі, яка має поліпшені характеристики пролонгованого вивільнення, як описано в даному документі.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена фармацевтична композиція, що містить езетиміб і бемпедоеву кислоту, як описано в даному документі, яка має покращені хіміко-фізичні характеристики, такі як розмір частинок, площа поверхні, об'єм пор і інші властивості, як описано в даному документі.

Згідно з деякими аспектами езетиміб у фармацевтичній композиції є аморфним. Згідно з деякими аспектами езетиміб у фармацевтичній композиції є поліморфним.

Згідно з деякими аспектами бемпедоева кислота у фармацевтичній композиції є аморфною. Згідно з деякими аспектами бемпедоева кислота у фармацевтичній композиції є поліморфною.

Згідно з деякими аспектами один з бемпедоевої кислоти або езетимиба є аморфним. Згідно з деякими аспектами один з бемпедоевої кислоти або езетимиба є поліморфним.

Розкриті в даному документі композиції містять активну сполуку(и), фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, носій, буфер, стабілізатор або інші матеріали, добре відомі фахівцям у даній галузі техніки. Такі матеріали повинні бути нетоксичними і не повинні заважати ефективності активного інгредієнта. Точна природа носія або іншого матеріалу

може залежати від шляху введення, наприклад, пероральний, внутрішньовенний, шкірний або підшкірний, назальний, внутрішньом'язовий, внутрішньочеревний шляхи.

Сполуки в комбінації і їх сольвати за даним винаходом можуть бути складені у вигляді фармацевтичних композицій. Ці композиції можуть містити фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, носій, буфер, стабілізатор або інші матеріали, добре відомі фахівцям у даній галузі техніки. Точна природа носія або іншого матеріалу може залежати від шляху введення, наприклад, пероральний, внутрішньовенний, шкірний або підшкірний, назальний, внутрішньом'язовий, внутрішньочеревний шляхи.

Фармацевтичні композиції для перорального введення можуть бути в формі таблеток, капсул, порошку або рідини. Таблетка може включати в себе твердий носій, такий як желатин

або допоміжний засіб. Рідкі фармацевтичні композиції, як правило, включають в себе рідкий носій, такий як вода, нафтові, тваринні або рослинні масла, мінеральне масло або синтетичне масло. Можуть бути включені фізіологічний сольовий розчин, розчин глюкози або інший розчин сахариду або такі гліколі, як етиленгліколь, пропіленгліколь або поліетиленгліколь.

Для внутрішньовенної, шкірної або підшкірної ін'єкції або ін'єкції в місце ураження активний інгредієнт буде в формі парентерально прийнятного водного розчину, який не містить пірогенів і характеризується відповідним значенням рН, ізотонічністю і стабільністю. Фахівці в даній області техніки здатні приготувати відповідні розчини, використовуючи, наприклад, ізотонічні наповнювачі, такі як хлорид натрію для ін'єкцій, розчин Рінгера для ін'єкцій, лактатний розчин Рінгера для ін'єкцій. При необхідності можуть бути включені консерванти, стабілізатори, буфери, антиоксиданти і/або інші добавки.

Композицію можна вводити окремо або в комбінації з іншими видами лікування, або одночасно, або послідовно, залежно від стану, що підлягає лікуванню.

Загалом, сполуки за даною технологією будуть вводитися в терапевтично ефективній кількості будь-яким з прийнятних способів введення для засобів, які служать аналогічним цілям. Фактична кількість сполуки за даною технологією, тобто активного інгредієнта, буде залежати від безлічі факторів, таких як тяжкість захворювання, що підлягає лікуванню, вік і відносно здоров'я суб'єкта, ефективність використовуваної сполуки, шлях і форма введення, а також інші фактори, добре відомі фахівцям в даній області техніки. Лікарський засіб можна вводити щонайменше один раз на день, переважно один або два рази на день. Ефективна кількість таких засобів може бути легко визначена звичайними експериментами, як і найбільш ефективний і зручний шлях введення і найбільш підходящий склад. Різні склади і системи доставки лікарських засобів доступні в 11

даній області техніки. Дивіться, наприклад, Gennaro, A.R., ed. (1995) Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Co.

Терапевтично ефективна доза може бути спочатку оцінена з використанням безлічі технологій, добре відомих у даній галузі техніки. Початкові дози, використовувані в дослідженнях на тваринах, можуть ґрунтуватися на ефективних концентраціях, встановлених в аналізах клітинних культур. Діапазони дозувань, які підходять для людей, можуть бути визначені, наприклад, з використанням даних, отриманих з досліджень на тваринах і аналізів клітинних культур.

Ефективна кількість або терапевтично ефективна кількість або доза засобу, наприклад, сполуки за даною технологією, відноситься до такої кількості засобу або сполуки, яка призводить до ослаблення симптомів або подовженню виживання у суб'єкта. Токсичність і терапевтичну ефективність таких молекул можна визначити стандартними фармацевтичними процедурами на клітинних культурах або експериментальних тваринах, наприклад, шляхом визначення LD50 (доза, летальна для 50 % популяції) і ED50 (доза, терапевтично ефективна для 50 % популяції). Співвідношення доз токсичного і терапевтичного ефектів є терапевтичним показником, який може бути виражений як відношення LD50/ED50. Засобам, які виявляють високі терапевтичні показники, надають перевагу.

Ефективна кількість або терапевтично ефективна кількість являє собою кількість сполуки або фармацевтичної композиції, яка викликає біологічну або медичну відповідь тканини, системи, тварини або людини, до якої прагне дослідник, ветеринар, лікар або інший клініцист. Дозування, зокрема, потрапляють в діапазон циркулюючих концентрацій, який включає в себе ED50 з мінімальною токсичністю або без неї. Дозування можуть варіювати в даному діапазоні в залежності від застосовуваної лікарської форми і/або шляху введення. Точний склад, спосіб введення, дозування і інтервал дозування слід вибирати відповідно до способів, відомих у даній галузі техніки, з урахуванням специфіки стану суб'єкта.

Кількість і інтервал дозування можуть регулюватися індивідуально для забезпечення вмісту активного фрагмента в плазмі, який є достатнім для досягнення бажаних ефектів; тобто мінімальна ефективна концентрація (MEC). MEC буде варіювати для кожної сполуки, але її можна оцінити, наприклад, з даних *in vitro* і експериментів на тваринах. Дозування, необхідні для досягнення MEC, будуть залежати від індивідуальних характеристик і шляху введення. У випадках місцевого введення або селективного поглинання ефективна локальна концентрація лікарського засобу може не бути пов'язана з концентрацією в плазмі. 12

Кількість засобу або композиції, що вводиться, може залежати від безлічі факторів, що включають в себе стать, вік і масу суб'єкта, що піддається лікуванню, тяжкість захворювання, спосіб введення та рішення лікаря.

Дана технологія не обмежена будь-якою конкретною композицією або фармацевтичним носієм, так як вони можуть варіювати. Як правило, сполуки за даною технологією будуть

вводити у вигляді фармацевтичних композицій будь-яким з наступних способів: пероральним, системним (наприклад, трансдермальним, інтраназальним або за допомогою супозиторія) або парентеральним (наприклад, внутрішньом'язовим, внутрішньовенним або підшкірним) введенням. Кращим способом введення є пероральний з використанням зручної схеми щоденної дози, яку можна регулювати залежно від ступеня ураження. Композиції можуть мати форму таблеток, пігулок, капсул, напівтвердих речовин, порошків, складів з уповільненим вивільненням, розчинів, суспензій, еліксирів, аерозолів або будь-яких інших відповідних композицій. Іншим кращим способом введення сполук за даною технологією є інгаляція.

Вибір складу залежить від різних чинників, таких як спосіб введення лікарського засобу та біодоступність лікарської речовини. Для доставки за допомогою інгаляції сполука може бути складена у вигляді рідкого розчину, суспензії, аерозольних пропелентів або сухого порошку і завантажена у відповідний дозатор для введення. Існує кілька типів фармацевтичних інгаляційних пристроїв - інгалятори-небулайзери, інгалятори відміряних доз (MDI) і інгалятори для сухого порошку (DPI). Розпилювальні пристрої виробляють потік повітря з високою швидкістю, який викликає розпорошення терапевтичних засобів (які складені в рідкій формі) у вигляді туману, який переноситься в дихальні шляхи суб'єкта. MDI, як правило, представляють собою склад, упакований зі стисненим газом. Після приведення в дію пристроїв випускає виміряну кількість терапевтичного засобу стисненим газом, забезпечуючи тим самим надійний спосіб введення заданої кількості засобу. DPI розподіляє терапевтичні засоби в формі вільно текучого порошку, який може бути диспергований в дихальному потоці суб'єкта під час дихання пристроєм. Щоб отримати вільно текучий порошок, терапевтичний засіб складають з допоміжною речовиною, такою як лактоза. Відведена кількість терапевтичного засобу зберігається в формі капсули і розподіляється при кожному приведенні в дію.

Фармацевтичні дозовані форми сполуки за даною технологією можуть бути виготовлені будь-яким із способів, добре відомих у даній галузі техніки, таких як, наприклад, звичайне змішування, просіювання, розчинення, плавлення, гранулювання, отримання драже, таблетування, суспендування, пресування, розпилювальне сушіння, левігація, емульгування, (нано/мікро) капсулювання, загарбання або ліофілізація. Як і 13

зазначено вище, композиції за даною технологією можуть включати в себе один або кілька фізіологічно прийнятних неактивних інгредієнтів, які полегшують переробку активних молекул в препарати для фармацевтичного застосування.

Таблетки

Згідно з деякими аспектами дане розкриття передбачає одношарову або двошарову таблетку, як описано в даному документі. Одношарова або двошарова таблетка містить композицію бемпедоевої кислоти і езетиміба і, необов'язково, одну або кілька фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, як описано в даному документі.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена двошарова таблетка, що містить бемпедоеву кислоту і езетиміб, причому перший шар містить: езетиміб, гранульований з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною; і причому другий шар містить: бемпедоеву кислоту, гранульовану зі змащуючою речовиною і фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, причому змащуюча речовина вибрана з групи, що складається з колоїдного діоксиду кремнію, стеарилфумарату натрію і стеарату магнію.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена двошарова таблетка, в якій бемпедоева кислота становить щонайменше 20 % і не більше ніж 64 % від загальної маси таблетки, а езетиміб становить щонайменше 1 % і не більше ніж 7 % від загальної маси таблетки.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена двошарова таблетка, в якій перший шар становить щонайменше 0,1 % і не більше ніж 23 % від загальної маси таблетки, а другий шар становить щонайменше 0,1 % і не більше ніж 74 % від загальної маси таблетки.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена двошарова таблетка, в якій стиранисть таблетки становить щонайменше 0,01 % і не більше ніж 0,1 %. Стиранисть являє собою звичайне випробування для композицій таблеток, кваліфікований фахівець може визначити стиранисть декількома способами. Наприклад, фахівець у даній галузі техніки може визначити стиранисть композицій за даним розкриттям за допомогою способів, описаних у монографії USP Tablet Friability <1216>, в якій описані рекомендований пристрій і процедура випробувань. У даному документі USP Tablet Friability <1216> повністю включена за допомогою посилання.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена одношарова або двошарова таблетка, що містить езетиміб і бемпедоеву кислоту, як описано в даному документі, яка має поліпшені фізичні характеристики, такі як стиранисть та інші властивості, як описано в даному

документі. 14

Гранульовані композиції

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена гранульована композиція, яка містить: бемпедоеву кислоту, змішану зі змащуючою речовиною, обраною з групи, що складається з: колоїдного діоксиду кремнію, стеарилфумарату натрію і стеарату магнію.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена гранульована композиція, причому композиція додатково містить фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена гранульована композиція, в якій змащуюча речовина являє собою колоїдний діоксид кремнію.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена гранульована композиція, причому композиція характеризується об'ємною щільністю щонайменше 0,25 г/мл і не більше ніж 0,55 г/мл.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена гранульована композиція, причому композиція характеризується індексом Карра щонайменше 10 і не більше ніж 30. Індекс Карра відноситься до пресованості і, отже, до сипучості матеріалу. Індекс Карра є звичайним вимірюванням для фахівця в даній області техніки, і можуть бути використані численні способи. Наприклад, фахівець у даній галузі техніки може використовувати способи, пристрій і процедури, описані в монографії USP29-NF24 (стор. 2638), для визначення індексу Карра композиції за даним розкриттям. У даному документі монографія USP29 повністю включена за допомогою посилання.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена гранульована композиція, причому гранули композиції характеризуються кутом природного укусу щонайменше 20, не більше ніж 45. Морфологія даного матеріалу і його композиція обидва впливають на кут природного укусу. Кут природного укусу залежить від щільності, площі поверхні, форми частинок і коефіцієнта тертя матеріалу. Спеціаліст у даній галузі техніки може використовувати численні способи для визначення кута природного укусу, одним прикладом може бути використання способів і процедур, описаних в USP29.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена гранульована композиція, в якій бемпедоева кислота присутня в кількості щонайменше 50 % і не більше ніж 95 % за масою від загального складу.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена гранульована композиція, причому композиція додатково містить гідроксипропілцелюлозу (HPC-L). Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачена гранульована композиція, 15

причому композиція додатково містить мікрокристалічну целюлозу. Згідно з деякими аспектами кількість HPC-L становить щонайменше 3 % і не більше ніж 10 % від загальної маси складу; кількість бемпедоевої кислоти становить щонайменше 50 % і не більше ніж 95 % від загальної маси складу і кількість мікрокристалічної целюлози становить щонайменше 1 % і не більше ніж 20 % від загальної маси складу.

Згідно з деякими аспектами бемпедоева кислота в гранульованій композиції є аморфною.

Згідно з деякими аспектами бемпедоева кислота в гранульованій композиції є поліморфною.

Набори

У даному розкритті також передбачений набір, що містить одну або кілька композицій, які самі містять бемпедоеву кислоту або комбінацію бемпедоевої кислоти і езетиміба, і інструкції по застосуванню. У даному розкритті додатково передбачений набір, що містить одну або кілька композицій.

У даному розкритті додатково передбачений набір, що містить одну або кілька композицій, що містять бемпедоеву кислоту або бемпедоеву кислоту і езетиміб, і, необов'язково, композиція та/або набір включають в себе щонайменше один фармацевтично прийнятний носій або допоміжну речовину.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачений набір, що містить комбіновану композицію, яка містить: бемпедоеву кислоту, змішану зі змащуючою речовиною, обраною з групи, що складається з колоїдного діоксиду кремнію, стеарилфумарату натрію і стеарату магнію, і езетиміб, і необов'язково щонайменше один фармацевтично прийнятний носій або допоміжну речовину.

Відповідно до одного аспекту в даному розкритті передбачений набір і інструкції із застосування, причому в інструкціях із застосування наводиться спосіб або наводяться інструкції для змішування однієї або декількох гранульованих композицій або однієї або декількох фармацевтичних композицій, або однієї або декількох таблеток з однією або декількома композиціями.

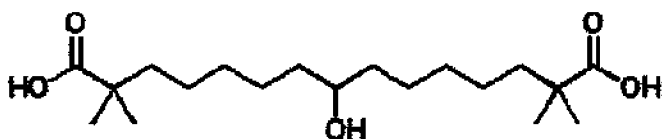
Окремі компоненти набору можуть бути упаковані в окремі контейнери і можуть бути

пов'язані з такими контейнерами в формі, визначеній державним органом, що регулює виробництво, використання або продаж фармацевтичних або біологічних продуктів, причому повідомлення про втрату чинності відображає схвалення Агентством з виробництва, використання або продажу. Набір може необов'язково містити інструкції або вказівки, що

Коли один або кілька компонентів набору надаються у вигляді розчинів, наприклад, водного розчину або стерильного водного розчину, контейнер сам по собі може являти собою інгалятор, шприц, піпетку, крапельницю або інший подібний пристрій, з якого розчин може бути введений суб'єкту або застосований і змішаний з іншими компонентами набору.

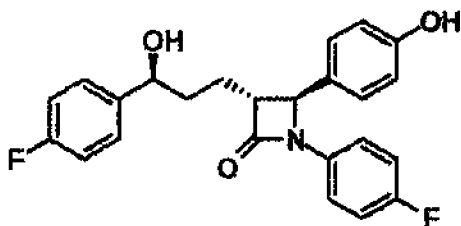
Компоненти набору також можуть бути надані в висушеній або ліофілізованій формі, і набір може додатково містити відповідний розчинник для відновлення ліофілізованих компонентів. Незалежно від кількості або типу контейнерів описані в даному документі набори також можуть містити інструмент для надання допомоги при введенні композиції пацієнту. Таким інструментом може бути інгалятор, пристрій для назального спрею, шприц, піпетка, щипці, мірна ложка, крапельниця або аналогічний медичний засіб доставки.

Синтез бемпедоевої кислоти (ETC-1002) і езетимиба
Структура ETC-1002 являє собою:



ETC-1002 і способи синтезу ETC-1002 розкриті в виданому патенті США № 7335799. Подробиці цього способу можна знайти в опублікованій патентній публікації США № US2005/0043278A1, в параграфах [0247] - [0343] опису, які включені в даний документ за допомогою посилання.

Структура езетимиба являє собою:



Езетиміб і спосіб синтезу езетимиба розкриті в опублікованому патенті США № 5631365. Подробиці цього способу можна знайти в описі, починаючи з правого стовпчика сторінки 4, рядка 43, до правого стовпчика сторінки 11, рядка 65, кожна з яких включена в даний документ за допомогою посилання.

Крім того, обидві сполуки представляють собою невеликі молекули масою до 500 Да, і фахівець у даній галузі техніки зможе використовувати синтетичні довідкові тексти для синтезу бажаної кінцевої сполуки з легко доступних або комерційно доступних хімікатів. Такі посилання включають в себе, без обмеження: 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) та 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.

Гранулювання

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачений спосіб гранулювання бемпедоевої кислоти, який передбачає: сухе змішування: бемпедоевої кислоти, змащуючої речовини і фармацевтично прийнятної допоміжної речовини, причому змащуючу речовину вибрано з групи, що складається з: колоїдного кремнію, діоксиду натрію, стеарилфумарату і стеарату магнію; роздільне змішування водного препарату HPC-L; змішування сухої суміші і водного препарату; і гранулювання суміші.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачений спосіб гранулювання бемпедоевої кислоти, причому спосіб додатково передбачає застосування високошвидкісного змішувача для гранулювання суміші.

5 Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачений спосіб гранулювання бемпедоевої кислоти, причому спосіб додатково передбачає сушіння суміші.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачений спосіб гранулювання бемпедоевої кислоти, причому спосіб додатково передбачає подрібнення і спільне просіювання суміші.

10 Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачений спосіб гранулювання бемпедоевої кислоти, причому сухе змішування проводять протягом щонайменше сорока п'яти (45) хвилин.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачений спосіб гранулювання бемпедоевої кислоти, причому сухе змішування проводять протягом не більше ніж двадцяти чотирьох (24) годин.

15 Виробництво

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачений спосіб виготовлення одношарової таблетки, що містить езетиміб і бемпедоеву кислоту, причому цей спосіб передбачає: гранулювання композиції, що містить езетиміб, і гранулювання композиції, що містить бемпедоеву кислоту, причому кожна композиція гранулюється окремо; змішування гранул езетимиба і бемпедоевої кислоти разом; пресування суміші в один шар і покриття одного шару.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачений спосіб виготовлення одношарової таблетки, причому спосіб додатково передбачає сушіння таблеток.

25 Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачений спосіб виготовлення одношарової таблетки, причому покриття містить один або декілька з наступних компонентів: PVA, гліцерин монокаприлокапрат типу 1, лаурилсульфат натрію, діоксид титану і тальк.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачений спосіб виготовлення одношарової таблетки, причому покриття містить кожне з: PVA, гліцерин монокаприлокапрат типу 1, лаурилсульфат натрію, діоксид титану і тальк.

30 Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачений спосіб виготовлення двошарової таблетки, що містить езетиміб і бемпедоеву кислоту, причому спосіб передбачає: гранулювання композиції, що містить езетиміб, і гранулювання композиції, що містить бемпедоеву кислоту, причому кожна композиція гранулюється окремо; змішування гранул езетимиба з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною; змішування гранул бемпедоевої кислоти з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною; пресування езетимиба і бемпедоевої кислоти, причому вони змішуються в одну композицію, яка містить два (2) окремих шари; і покриття композиції.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачений спосіб виготовлення двошарової таблетки, причому спосіб додатково передбачає сушіння таблеток.

40 Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачений спосіб виготовлення двошарової таблетки, причому композиція бемпедоевої кислоти включає в себе колоїдний діоксид кремнію, стеарилфумарат натрію або стеарат магнію.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачений спосіб виготовлення двошарової таблетки, причому композиція езетимиба включає в себе аніонну поверхнево-активну речовину.

45 Способи застосування

Відповідно до одного аспекту в даному розкритті передбачені способи лікування або профілактики серцево-судинних захворювань, причому зазначені способи передбачають введення фармацевтичної композиції, що містить: езетиміб і бемпедоеву кислоту, змішані зі змащуючою речовиною, обраною з групи, що складається з колоїдного діоксиду кремнію, стеарилфумарату натрію і стеарату магнію.

Відповідно до одного аспекту в даному розкритті передбачені способи лікування або профілактики серцево-судинних захворювань, причому зазначені способи передбачають введення фармацевтичної композиції, що містить: бемпедоеву кислоту, змішану зі змащуючою речовиною, обраною з групи, що складається з: колоїдного діоксиду кремнію, натрію стеарилфумарату і стеарату магнію; езетиміб і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, суб'єкту, що цього потребує.

Відповідно до одного аспекту в даному розкритті передбачені способи лікування або профілактики серцево-судинних захворювань, причому зазначені способи передбачають введення фармацевтичної композиції, що містить: фіксовану дозу бемпедоевої кислоти,

змішану зі змащуючою речовиною, обраною з групи, що складається з: колоїдного діоксиду кремнію, стеарилфумарату натрію і стеарату магнію; фіксовану дозу езетиміба і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, суб'єкту, що цього потребує.

5 Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачені способи лікування або профілактики серцево-судинних захворювань, причому зазначені способи передбачають введення фіксованої дози розкритої в даному документі фармацевтичної композиції.

Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачені способи лікування або профілактики дисліпідемії, причому зазначені способи передбачають введення фармацевтичної композиції, що містить: езетиміб і бемпедоеву кислоту, змішані зі змащуючою речовиною, обраною з групи, що складається з: колоїдного діоксиду кремнію, стеарилфумарату натрію і стеарату магнію.

10 Згідно з деякими аспектами в даному розкритті передбачені способи лікування або профілактики дисліпідемії, причому зазначені способи передбачають введення фармацевтичної композиції, що містить: бемпедоеву кислоту, змішану зі змащуючою речовиною, обраною з групи, що складається з колоїдного діоксиду кремнію, стеарилфумарату натрію і стеарату магнію; езетиміб і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, суб'єкту, що цього потребує.

15 Дисліпідемії, при яких композиції даного винаходу застосовні для профілактики або лікування, включають в себе, без обмеження, гіперліпідемію і низькі рівні в крові холестерину ліпопротеїнів високої щільності (HDL). Згідно з деякими варіантами здійснення гіперліпідемія для профілактики або лікування сполуками даного винаходу являє собою сімейну гіперхолестеринемію; сімейну комбіновану гіперліпідемію; знижені або недостатні рівні або активність ліпопротеїнази або ліпази, включаючи в себе зниження або дефіцит в результаті мутацій ліпопротеїнази; гіпертригліцеридемію; гіперхолестеринемію; високі рівні вмісту сечовини в крові (наприклад, β -ОН масляна кислота); високий рівень Lp(a) холестерину в крові; високий рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) в крові; високий рівень холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) в крові і високий рівень неетерифікованих жирних кислот в крові.

20 У даному розкритті передбачені способи зміни ліпідного обміну у пацієнта, наприклад, зниження ЛПНЩ в крові пацієнта, зменшення вільних тригліцеридів в крові пацієнта, підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) в крові пацієнта, зниження рівня ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) в крові пацієнта, зменшення кількості частинок ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) в крові пацієнта, зменшення розміру частинок ЛПДНЩ в крові пацієнта, підвищення рівня апол і по протеїну A1 (ApoA1) в крові пацієнта, зменшення відношення аполіпопротеїна В (ApoB) до аполіпопротеїну A1 (ApoA1) в крові пацієнта, збільшення відношення ЛПВЩ до ЛПНЩ в крові пацієнта і інгібування синтезу омиленої і/або неомиленої жирної кислоти, причому зазначені способи передбачають введення пацієнтові фармацевтичної композиції, що містить: бемпедоеву кислоту, змішану зі змащуючою речовиною, обраною з групи, що складається з колоїдного діоксиду кремнію, стеарилфумарату натрію і стеарату магнію; езетиміб і фармацевтично прийнятний наповнювач, в кількості, ефективній для зміни ліпідного обміну.

ПРИКЛАДИ

Розробку складів починали з характеристики обох API разом з оцінкою окремих еталонних продуктів. Характеризували профіль розчинення і сумісність лікарських засобів і лікарського засобу та допоміжної речовини. Крім того, визначали операції способу і вивчали стратегію управління способом. Розробка способу виробництва визначила вологе гранулювання, змішування, пресування і покриття в якості основних варіантів способу. Ризик оцінювали протягом усього способу розробки для визначення складів з високим ризиком і змінних способу, а також для визначення шляху розробки стратегії контролю. Оцінки ризику оновлювали після розробки, щоб зафіксувати зниження ризику завдяки поліпшенню продукту і розуміння способу.

50 Параметри розчинення (наприклад, середу розчинення, об'єм, апарат і швидкість перемішування) вибирали на підставі монографії USP, що знаходиться на розгляді, для езетиміба і аналітичних способів, перерахованих в FND № 106654 для бемпедоевої кислоти. Розмір частинок езетиміба є критичним для розчинення; отже, використовували мікронізовану форму кожного API. Межі кожної з відомих і неспецифікованих домішок встановлювали відповідно до ICH Q3B (R2) для контролю домішок в готових лікарських продуктах.

55 Цільовий профіль якості продукту (QTPP) визначають на підставі властивостей лікарської речовини, характеристики еталонного продукту та іншої інформації, доступної для двох сполук. Критичні характеристики якості (CQA) визначали як атрибути лікарського препарату, які можуть вплинути на ризик для пацієнта (безпека і ефективність). Дане розкриття зосереджено на тих CQA, які впливають на реалістичну зміну складу лікарського препарату або способу

виробництва, а саме: вміст основної речовини, однорідність складу, розчинення і продукти розкладання.

Спочатку було виявлено, що бемпедоева кислота характеризується липкістю у якості гранульованого матеріалу. Така поведінка призводить до надзвичайних труднощів при виготовленні таблеток шляхом пресування. Щоб вирішити цю проблему, спосіб гранулювання модифікували шляхом обробки активної речовини сумішшю колоїдного кремнію і целюлозної зв'язуючої речовини.

Гранулювання бемпедоевої кислоти змінюють сумішшю колоїдного діоксиду кремнію і гідроксипропілцелюлози (HPC-L). Цю суміш додатково гранулювали з використанням розчину HPC-L. Розчинність езетимиба покращували гомогенізацією з лаурилсульфатом натрію (SLS) і повідоном. Цю дисперсію потім використовували для гранулювання суміші допоміжних речовин з використанням верхнього розпилювального кріплення сушарки з псевдозрідженим шаром. Опадугу АМБП білий 88 А180040 був обраний в якості покривного засобу, щоб уникнути несумісності езетимиба з поліетиленгліколем та/або полівініловим спиртом.

Для цілей даної розробки використовувалися лікарські продукти, що містять покриття плівкою таблетку бемпедоевої кислоти (180 мг), від Esperion Therapeutics, Inc., і Zetia® (езетиміб, 10 мг), вироблену MSD International GmbH (NDA №: 21445), в якості еталонних продуктів.

Мета була розбита на наступні види діяльності: вивчення сумісності обох лікарських речовин разом із вибраними допоміжними речовинами; розробка продукту з задовільним способом і стабільним профілем; зіставлення профілю вивільнення продукту FDC з індивідуальним еталонним продуктом в QC і дискримінативних середовищах для розчинення. Вивчити фармакокінетику розробленого продукту FDC разом з еталонним продуктом (спільно введені таблетки ETC-1002 (180 мг) і Зетії (10 мг).

Zetia® (езетиміб): Зетія комерційно доступна у вигляді таблетки для перорального введення, що містить 10 мг езетимиба. Була схвалена в Сполучених Штатах в 2002 році (NDA №: 21445).

Таблетка бемпедоевої кислоти (ETC-1002): бемпедоева кислота (ETC-1002) являє собою інноваційну, першу в своєму класі, невелику молекулу, призначену для зниження підвищених рівнів LDL-C і для уникнення побічних ефектів, пов'язаних з існуючими терапіями, що знижують LDL-C. Передбачається приймати один раз в день.

Приклад 1. Вивільнення лікарського засобу.

Як езетиміб, так і бемпедоева кислота являють собою сполуки класу II BCS (погано розчинні і високопроникні), і тому вивільнення лікарського засобу є процесом, що обмежує швидкість абсорбції. Була проведена ретельна оцінка профілю вивільнення лікарського засобу з контрольних продуктів.

Розчинення Зетії в багатьох середовищах: характеристику розчинення виконували відповідно до очікуваної монографії USP (500 мл 0,45 % SLS в 0,05 M ацетатному буфері, pH розчинюючого середовища 4,5, Apparatus-II, 50 об/хв). Температуру розчинюючого середовища підтримували на рівні $37 \pm 0,5$ °C, а концентрацію лікарського засобу, що вивільняється, визначали за допомогою ВЕРХ. Вивільнення лікарського засобу також вивчали в двох додаткових середовищах при значеннях pH, що чергуються (0,1 н. HCl з 0,45 % мас/об. SLS і фосфатним буфером pH 6,8 з 0,45 % мас/об. SLS). Профілі розчинення в декількох середовищах показані в таблиці 1 і на фіг. 1.

Таблиця 1:

Дані про розчинення в декількох середовищах для Зетії

Продукт	Зетія		
Середовища	0,45 % SLS в 0,1 н. HCl	0,45 % SLS в 0,05M ацетатному буфері pH 4,5	0,45 % SLS в 0,05M Na фосфатному буфері pH 6,8
Час (хв)	% вивільнення лікарського засобу		
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

Зетія проявила швидке розчинення з більш ніж 80 % вивільненням лікарського засобу протягом 15 хвилин у всіх трьох досліджених середовищах. Розчинність езетимиба у воді дуже низька; однак застосування 0,45 % SLS забезпечує умови достатнього розведення.

Розчинення в декількох середовищах таблеток бемпедоевої кислоти. Характеристику розчинення проводили у відповідності зі способом розчинення, докладно описаним в IND № 106654. Умови розчинення становили 900 мл фосфатний буфер, pH 6,8, з використанням Apparatus-II при 50 об/хв. Дані представлені в таблиці 2 і на фіг. 2.

5

Таблиця 2:

Дані про розчинення в декількох середовищах для таблеток бемпедоевої кислоти

Продукт	Таблетки бемпедоевої кислоти		
Середовища	0,1 н. HCl	Ацетатний буфер, pH 4,5	Фосфатний буфер, pH 6,8
Час (хв)	% вивільнення лікарського засобу		
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

Бемпедоева кислота містить дві функціональні групи карбоксильної кислоти (-COOH), які роблять розчинність залежною від pH, як це спостерігалось в даному дослідженні розчинення в декількох середовищах. Низькі значення розчинення спостерігалися в 0,1 н. HCl і ацетатному буфері, pH 4,5, проте в середовищі QC (фосфатний буфер, pH 6,8) більше 85 % лікарського засобу вивільнялося за 20 хвилин.

10

Фізико-хімічні характеристики еталонних продуктів наведені в таблиці 3.

Таблиця 3:

Фізичні властивості еталонних продуктів

Параметр	Зетія	Бемпедосва кислота
Торгівельна назва	Zetia® (езетиміб)	Не застосовується
Непатентоване найменування	Езетиміб 10 мг	Бемпедоева кислота 180 мг
Виробник	MSD International GmbH, Inc., дочірня компанія Merck & Co. Inc.	Esperion Therapeutic, Inc.
Лікарська форма	Таблетка	Таблетка
Дані на листку-вкладиші	Кожна таблетка без покриття містить 10 мг езетиміба	Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 180 мг бемпедоевої кислоти
Партія №	L015901	N460335
Дата закінчення терміну придатності	12-2017	Не доступно
Упаковка	HDPE (NDC 66582-414-31), упаковка з 30 таблеток	HDPE контейнер, упаковка з 30 таблеток
Зовнішній вигляд	Біла подовжена скошена таблетка з написом "414" на одному боці та плоска на іншому боці	Таблетки овальної форми, вкриті білою або брудно-білою плівкою, на одному боці нанесені написи "ABC" і на протилежному боці нанесені знаки "000".
Покриті/Непокриті	Непокриті	Покриті
Середня маса (мг)	100,2	310,3
Довжина (мм)	8,24-8,26	14,03-14,06
Товщина (мм)	4,65-4,67	4,62-4,63
Міцність на роздавлювання (Н)	48-50	125-135
Час розпаду	3-4 хв	5-6 хв
pH (1 таблетка в 100 мл очищеної води)	6,8	6,3
Вміст води за способом К.	2,46	5,48

Таблиця 3:

Фізичні властивості еталонних продуктів

Параметр	Зетія		Бемпедосва кислота
Фішера (% мас/об.)			
Вміст основної речовини (%)	100,0		99,8
Споріднена речовина	Домішка	%	Немає неспецифікуємих домішок, що виявляються
	Циклічний простий ефір	0,07	
	Ізомер RRS	Не виявлено	
	EZT(1)21 (кетодомішка)	BLOQ	
	Одиничні максимальні домішки, що неспецифікуються	0,06	
	Всього домішок	0,13	
Допоміжні речовини	Кроскармелоза натрію, моногідрат лактози, стеарат магнію, мікрокристалічна целюлоза, повідон і лаурилсульфат натрію		Натрію крохмаль гліколят, моногідрат лактози, мікрокристалічна целюлоза, гідроксипропілцелюлоза, колоїдний діоксид кремнію, стеарат магнію, Opadry білий-85P 18422

⁽¹⁾ EZT (езетиміб)

На підставі маркування еталонного продукту і відповідної літератури в таблиці 4 наведена прогнозована композиція Зетії (10 мг). Композиція таблетки бемпедосевої кислоти 180 мг, наданої Esperion, докладно описана в таблиці 5.

5

Таблиця 4:

Прогнозована композиція таблетки Зетія 10 мг

Серійний №	Інгредієнти	мг/таблетка
01	Езетиміб	10
02	Моногідрат лактози	50-60
03	Целюлоза мікрокристалічна	10-30
04	Повідон	3-5
05	Кроскармелоза натрію	6-Ю
06	Лаурилсульфат натрію	1-3
07	Стеарат магнію	1
Загальна маса Зетії		100

Таблиця 5:

Композиція таблетки бемпедоевої кислоти 180 мг

Серійний №	Інгредієнти	мг/таблетка
01	Бемпедоева кислота	180
02	Целюлоза мікрокристалічна	51
03	Лактоза	30
04	Натрію крохмаль гліколят	21
05	Гідроксипропілцелюлоза	12
06	Колоїдний діоксид кремнію	1,5
07	Стеарат магнію	4,5
08	Opadry білий (85F18422)	9
Загальна маса покритої плівкою таблетки бемпедоевої кислоти		309

Комбінований продукт в фіксованих дозах (FDC)

- 5 Цільовий профіль якості продукту (QTPP) являє собою проспективне зведення характеристик лікарського препарату, яке в ідеалі буде досягнуте для забезпечення бажаної якості з урахуванням безпеки та ефективності лікарського препарату. QTPP є важливим елементом підходу "Якість, що закладається при розробці" (QbD) і лежить в основі розробки лікарського препарату. Набір QTPP для продукту FDC наведено в таблиці 6.

Таблиця 6:

Цільовий профіль якості продукту для FDC

Елемент QTPP	Мета	Обґрунтування
Лікарська форма	Таблетка	Таблетка є найкращою і зручною лікарською формою для введення пацієнту.
Шлях введення	Пероральний	Це найкращий шлях введення для досягнення бажаних цілей ефективності та безпеки.
Дозування	10 мг езетимиба + 180 мг бемпедоевої кислоти	Комбінація фіксованих доз для ефективного зниження вмісту ліпідів.
Фармакокінетика	Біоеквівалент індивідуального еталонного лікарського засобу RLD	Вимога до біоеквівалентності для обох еталонних продуктів. Необхідно забезпечити швидкий початок дії і ефективність.
Стабільність	Мінімальний термін зберігання 24 місяці при кімнатній температурі	Необхідний для комерціалізації. Еквівалентний або кращий, ніж еталонний продукт.
Характеристики якості лікарського препарату	Фізичні характеристики	Вимога фармацевтичної еквівалентності. Відповідність одному і тому ж переліку або іншим відповідним (якісним) стандартам (тобто ідентичність, вміст основної речовини, чистота і якість)
	Ідентифікація	
	Вміст основної речовини	
	Однорідність складу	
	Розчинення	
	Продукти деградації	
	Залишкові розчинники	
	Вміст води	
	Мікробіологічна чистота	
Система закриття контейнерів	Пляшки з HDPE з кришками з функцією захисту від дітей (CR) з осушувачем	Потрібно для досягнення цільового терміну придатності і забезпечення цілісності при транспортуванні з метою безпеки і комерційних вимог.
Введення/узгодження з маркуванням	Визначається на підставі результатів досліджень РК	Для ефективності запропонована лікарська форма.

У таблиці 7 підсумовані якісні характеристики FDC езетиміба (10 мг) і бемпедоевої кислоти (180 мг) і вказано, які характеристики були класифіковані як критичні характеристики якості (CQA). CQA, які можуть бути порушені змінними складу і/або способу, досліджували в ході досліджень з розробки. CQA, які навряд чи будуть порушені змінними складу і/або способу, не досліджували. Проте, ці CQA як і раніше є цільовими елементами QTPP і забезпечуються хорошою системою забезпечення якості фармацевтичних препаратів і стратегією контролю.

Таблиця 7:

CQA продукту FDC

Характеристики якості лікарського препарату		Мета	Це CQA?	Обґрунтування
Фізичні характеристики	Зовнішній вигляд	Колір і форма прийнятні для пацієнта. Немає видимих дефектів таблеток	Ні	Колір, форма і зовнішній вигляд не пов'язані безпосередньо з безпекою і ефективністю. Тому вони не критичні. Мета встановлена для забезпечення прийнятності для пацієнта.
	Запах	Немає неприємного запаху	Ні	В цілому, помітний запах не пов'язаний безпосередньо з безпекою і ефективністю, але запах може вплинути на прийнятність для пацієнта. Для цього продукту ні лікарська речовина, ні допоміжні речовини не мають неприємного запаху.
	Розмір	Аналог або прийнятно більше, ніж поточний продукт	Ні	Для зручності ковтання і прийняття пацієнтом.
	Стираність	NMT 1,0 % у масовому відношенні	Ні	Стираність являє собою звичайне випробування відповідно до вимог компендіуму для таблеток. Цільове значення не більше ніж 1,0 % в масовому відношенні середньої втрати маси забезпечує низький вплив на безпеку і ефективність пацієнта і зводить до мінімуму скарги клієнтів.
Ідентифікація		Позитивна для езетиміба і бемпедоевої кислоти	Так	Ідентифікація має вирішальне значення для безпеки та ефективності. Ця CQA може ефективно контролюватися системою менеджменту якості і буде контролюватися при випуску лікарського препарату. Ця CQA не буде вивчена.
Вміст основної речовини		100 % в масовому відношенні даних на листку-вкладиші від обох активних інгредієнтів	Так	Мінливість вмісту основної речовини може вплинути на безпеку і ефективність. Змінні способу можуть впливати на вміст основної речовини лікарського препарату. Отже, вміст основної речовини буде оцінюватися протягом всієї розробки.
Однорідність складу (CU)		Відповідає USP <905> однорідності дозованих одиниць	Так	Мінливість в однорідності складу вплине на безпеку і ефективність. Змінні складу і способу можуть впливати на однорідність складу. Отже, ця CQA буде оцінюватися.
Розчинення		NLT 80 % (Q) за 30 хвилин для езетиміба і	Так	Недотримання специфікації розчинення може вплинути на біодоступність. Склад і параметри способу впливають на профіль

Таблиця 7:

CQA продукту FDC

Характеристики якості лікарського препарату	Мета	Це CQA?	Обґрунтування
	бемпедоевої кислоти		розчинення. Ця CQA буде досліджуватися протягом всієї розробки
Продукти деградації	Зазначені домішки: не більше ніж 0,2 %	Так	Домішки будуть контролюватися на основі порога ідентифікації та кваліфікації ICH. Ця CQA буде досліджуватися протягом всієї зоробки складу та оцінки стабільності.
Залишкові розчинники	Будь-яка невизначена домішка: не більше ніж 0,2 %	Так	Залишкові розчинники можуть вплинути на безпеку. Однак в способі виробництва лікарського засобу розчинник не використовується, і лікарський засіб відповідає варіанту 1 USP <467>. Тому склад і параметри способу навряд чи будуть впливати на моCQA.
Визначення числа мікроорганізмів	Зідовідає USP <61> і USP <62>	Так	Недотримання мікробіологічної чистоти вплине на безпеку пацієнта. Це буде контролюватися в способі виробництва. Отже, ця CQA не обговорюватиметься докладно.

Спосіб розчинення

5 Розробка способу розчинення для продукту FDC бемпедоевої кислоти і езетиміба. У таблиці 8 показаний спосіб розчинення, який використовується для вимірювання вивільнення лікарського засобу з продукту FDC. Профілі вивільнення лікарського засобу для обох активних речовин оцінювали з використанням загальних хроматографічних умов з різними об'ємами уприскування.

Таблиця 8:

Спосіб розчинення для дослідження контролю якості окремих еталонних продуктів

Умови розчинення	Таблетки езетиміба (по базі даних USFDA)	Таблетки бемпедоевої кислоти Інформація
Пристрій	USP Apparatus-II	USP Apparatus-II
Швидкість обертання (об/хв)	50	50
Об'єм (мл)	500	900
Час розчинення	10, 20, 30 и 45 хвилин	10, 20, 30, 45 хвилин і момент часу нескінченності (додаткові 15 хвилин при 250 об/хв)
Середовища розчинення	SLS в 0,05 М ацетатному буфері, pH 4,5	50 мМ фосфатний буфер, pH 6,8

10 Розробка способу дискримінативного розчинення езетиміба

Езетиміб проявляє погану розчинність у воді (не розчиняється у водному середовищі при всіх значеннях pH); отже, необхідне включення SLS в середовище для розчинення.

15 Середовище розчинення QC, 0,45 % SLS в 0,05 М ацетатному буфері, pH 4,5 дає більше 85 % вивільнення лікарського засобу протягом 15 хвилин. Оцінювали знижені концентрації SLS і змінні об'єми середовищ розчинення для виявлення відповідної дискримінації для розчинення еталонного продукту.

У таблиці 9 і на фіг. 3 показані дані про розчинення для комбінацій еталонних продуктів при різних умовах розчинення.

Таблиця 9:

Профіль розчинення комбінованих еталонних продуктів з різними середовищами розчинення

Продукт	Еталонний продукт бемпедоева кислота +Зетія		
Середовища	Середовище 1: 500 мл; 0,1 % SLS в ацетатному буфері, pH4,5	Середовище 2: 900 мл; 0,1 % SLS в ацетатному буфері, pH 4,5	Середовище 3: 900 мл; 0,2 % SLS в ацетатному буфері, pH 4,5
Час (хв)	% вивільнення лікарського засобу (езетиміб)		
15	44,0	74,7	87,8
30	41,5	75,6	99,3
45	4,20	74,6	102,9

На підставі отриманих профілів розчинення було запропоновано, щоб середовище 2 (900 мл ацетатного буфера, pH 4,5 з 0,1 % SLS) було дискримінативним середовищем. Середовища 1 і 3 не були відібрані, оскільки середовище 3 (0,2 % SLS) демонструє скидання дози (що також спостерігалось в середовищах вивільнення QC), а середовище 1 (зменшений об'єм середовища) показало неадекватні умови повного розчинення для вивільнення повного лікарського засобу.

Склад-прототип FDC (партія №: 4759-S1-096) демонструє порівняння вивільнення з комбінованим еталонним продуктом (таблетка Зетія (10 мг) + бемпедоева кислота (180 мг)) в дискримінативних середовищах розчинення, і дискримінативна здатність способу; продемонстрована в прикладі, показаному в таблиці 10 і на фіг. 4.

Щоб зрозуміти дискримінативну здатність середовища розчинення, контролювали профілі розчинення наступних двох партій:

- Партія №: 4759-S 1-096 - гомогенізований ездтиміб з гранулюванням верхнім, розпиленням
- Партія №: 4490-S1-047 - езетиміб, змішаний з допоміжними речовинами (розчинниками і супер-розпушувачем) з подальшим вологим гранулюванням.

Очікувалося, що, партія з гомогенізованим API, партія № 4759-S1-096, буде характеризуватися більш швидким профілем вивільнення в порівнянні з іншою партією, де езетиміб був не гомогенізований: У таблиці 10 показані результати порівняння розчинення з таблеткою езетиміба (10 мг). Умови розчинення були наступними: 0,1 % SLS в 0,05 М ацетатному буфері, pH 4,5, USP Apparatus-II, 50 об/хв, 900 мл.

Таблиця 10:

Оцінка дискримінативної здатності обраного середовища розчинення

Продукт	Таблетка Зетії (10 мг) + бемпедоевої кислоти (180 мг) (Еталонний продукт)	Продукт FDC	Продукт FDC
№ партії	L015901+N460335	4759-S1-096	4490-S1-047
Час (хв)	% вивільнення лікарського засобу (езетиміб)		
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

Дискримінативні середовища розчинення відображали різницю в обробці для гранулювання езетиміба і корелювали з очікуваною поведінкою розчинення.

Дискримінативна здатність обраних середовищ була підтверджена. Було виявлено, що профіль розчинення Зетії (10 мг) + бемпедоевої кислоти (180 мг) (еталонний продукт) можна порівняти з досліджуваним продуктом FDC (партія №: 4759-S1-096).

Розробка способу дискримінативного способу розчинення бемпедоевої кислоти.

Середовище вивільнення QC (фосфатний буфер, pH 6,8) показало скидання дози (~90 % за 15 хвилин). Оптимізацію концентрації поверхнево-активної речовини (від 0,1 % до 0,45 %) виконували з 1000 мл різних середовищ для розчинення з використанням USP Apparatus II при 50 об/хв.

Розчинення проводили на еталонному продукті Зетія (10 мг) + бемпедоева кислота (180 мг), і дані про розчиненні показані в таблиці 11 і на фіг. 5.

Таблиця 11:

Дані по розробці способу для розробки способу дискримінативного розчинення бемпедоевої кислоти

Моменти часу (хвилини)	Середовище 1: 0,1 % SLS в ацетатному буфері, pH 4,5,	Середовище 2: 0,45 % SLS в ацетатному буфері, pH4,5	Середовище 3: 0,2М фосфатний буфер, pH 6,8
	% вивільнення лікарського засобу (бемпедоева кислота)		
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

- 5 Середовище 1 (0,1 % SLS в ацетатному буфері, pH 4,5) показало більш повільний профіль вивільнення і повне відновлення не спостерігалось протягом 2 годин. Середовище 3 (0,2 М фосфатний буфер, pH 6,8) показало поведінку скидання. Середовище 2 (0,45 % SLS в ацетатному буфері, pH 4,5) показало помітний поступовий профіль розчинення бемпедоевої кислоти. Таким чином, 0,45 % SLS в ацетатному буфері, pH 4,5, 1000 мл, 50 об/хв, USP App-II
- 10 були визначені в якості умови дискримінативного розчинення.

Дискримінативна здатність способу була продемонстрована з невеликою зміною розміру частинок бемпедоевої кислоти в складі і показана в таблиці 12 і на фіг. 6.

Таблиця 12:

Порівняльний профіль розчинення таблетки бемпедоевої кислоти (еталонний продукт) в порівнянні з одношаровою таблеткою FDC з вели код исперсною і дрібнодисперсною бемпедоевою кислотою

Порівняння розчинення для ETC-1002			
Умова розчинення: 0,45 % SLS в ацетатному буфері, pH 4,5, 1000 мл, 50 об/хв, USP			
Продукт	Таблетка бемпедоевої кислоти (Еталонний продукт)	Дослідження з великодисперсною бемпедоевою кислотою	Дослідження з дрібнодисперсною бемпедоевою кислотою
PSD API		% утриманої/% що пройшла	
№ 60 утриманих/ що пройшли		32,0/68,0	11,5/88,5
Партія №	N460335	4759-S1-098A	4759-SM10
Час (хв)	% вивільнення лікарського засобу (бемпедоева кислота)		
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
Значення F2		46,0	73,0

- 15 Як і очікувалося, партія з великодисперсною бемпедоевою кислотою (№ 60 утриманих/що пройшли = 32/68) показала більш низьке вивільнення в порівнянні з партією з більш дрібнодисперсною бемпедоевою кислотою (№ 60 утриманих/що пройшли = 11,5/88,5). Різниця в

профілі розчинення (через зміни розміру частинок активної речовини) відображає дискримінативну здатність обраної умови розчинення.

5. Лікарська речовина

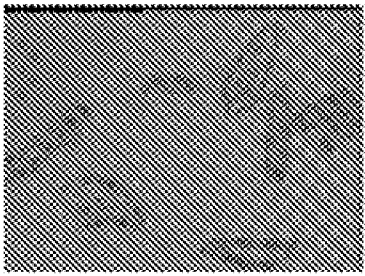
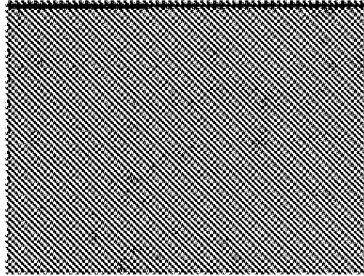
Бемпедоеву кислоту отримували від Esperion Therapeutics, Inc., а езетиміб закуповували у Teva API India Ltd.

5.1 Фізичні властивості

У таблиці 13 дані фізичні властивості для обох API.

Таблиця 13:

Фізичні властивості езетиміба і бемпедоевої кислоти

Властивості	Опис	
	Бемпедоева кислота	Езетиміб
Зовнішній вигляд	Кристалічний порошок від білого до не зовсім білого кольору.	Білий кристалічний порошок.
Кристалічна структура	Гексагональна/лопаті	Агломерований
Гігроскопічність	Ізотерма абсорбції/десорбції узгоджується з тим, що бемпедоева кислота є негігроскопічною	Гігроскопічний
Насипна маса (г/мл)	0,310	0,19
Насипна маса після ущільнення (г/мл)	0,460	0,27
Коефіцієнт пресованості (CI)	32,6 (дуже погано)	29,6 (погано)
Індекс Хауснера (HR)	1,48 (дуже погано)	1,42 (погано)
Flowdex	Отвір 18 мм (5) 5,55	Отвір 20 мм (50)
Розчинність у воді	Практично не розчиняється у воді.	Практично не розчиняється у воді.
Розподіл частинок по розмірам	Дані PSD:	По Малверну
	Фільтр №	
	60	
	80	
	120	
Мікроскопічна фотографія (40x)	120, що пройшли	43,8
		

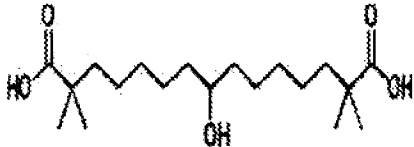
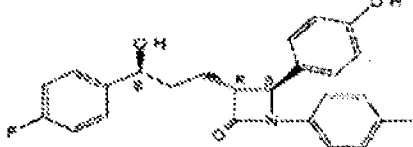
10 Коефіцієнти пресованості 32,6 % і 29,60 % і індекси Хауснера 1,48 і 1,42 для бемпедоевої кислоти і езетиміба, відповідно, вказують на дуже погану сипкість API.

5.2 Хімічні властивості:

Хімічні властивості докладно описані в таблиці 14.

Таблиця 14:

Хімічні властивості езетиміба і бемпедоевої кислоти

Властивості	Опис	
	Бемпедоева кислота	Езетиміб
Структурна формула		
Хімічна назва	8-гідрокси-2,2,14,14-тетраметилпентасебацінова кислота	(3а, 48>1-(4-фторфеніл)-3-[(38)-3-(4-фторфеніл)-3-гідроксипроп іл] -4-(4-гідроксифеніл)азетидин-2-он.
Молекулярна формула	C ₁₉ H ₃₆ O ₅	C ₂₄ H ₂₁ F ₂ N ₃ O ₃
Молекулярна маса	344,49 г/моль	409,4 г/моль
Температура плавлення	88 °C-91 °C	164 °C-166 °C
pKa	4,88, 5,60 (визначається потенціометричним титруванням)	9,75 (визначається потенціометричним титруванням)

5.2.1 Поліморфізм

Лікарська речовина езетиміба характеризується різними поліморфними/гідратними формами.

Безводна (позначена як форма А)

Гідратна форма (позначена як форма В)

Обидві поліморфні форми виявляють однакові фізико-хімічні властивості. Для фармацевтичної розробки FDC використовували безводну форму езетиміба (форма А).

Бемпедоева кислота являє собою кристалічний порошок без ознак поліморфного утворення.

5.2.2 Хімічна стабільність

Форсовану деградацію бемпедоевої кислоти проводили для вивчення профілю домішок, шляху деградації і для полегшення розробки способу, що вказує на стабільність. Крім того, знання, отримані в результаті досліджень по форсованій деградації, використовували під час складання, а також проектування і розробки способу для запобігання утворення домішок. Зазначені стресові умови були призначені для досягнення 5-20 % деградації. Зразки, піддані стресовим впливам, порівнювали із зразком без стресового впливу (контроль).

Умови форсованої деградації і результати для бемпедоевої кислоти наведені в таблиці 15.

Таблиця 15:

Зведені дані форсованої деградації для бемпедоевої кислоти

Підданий впливу (1)	Вміст основної речовини, %	% деградації								
		RRT 0,94	RRT 0,97	RRT 1,03	RRT 1,04	RRT 1,25	RRT 1,28	RRT 1,95	RRT 2,29	Всього домішок
Бемпедоева кислота без стресового впливу	99,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
неї	98,7	-	-	0,06	-	-	1,03	-	-	1,09
NaOH	117,3(2)	-	-	-	0,22	-	-	-	0,85	1,07
H2O2	100,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Термічний, розчин 105 °C	97,7	0,07	-	-	-	-	-	2,09	0,56	2,72
Термічний, твердий стан 105 °C	95,8	-	0,08	-	0,20	0,06	-	2,06	-	2,40
Фото, твердий стан	99,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(1) Відповідні контрольні зразки готували для кожного стресового впливу, але не показані в таблиці вище. (2) Мас/мас. % бемпедоевої кислоти в NaOH, результат відрізняється від очікуваного значення приблизно на 100 % через неkilькісну нейтралізацію перед ін'єкцією.

- 5 Під час дослідження стресового впливу не спостерігалось значної зміни профілю чистоти бемпедоевої кислоти. Це вказує на те, що API стійкий в будь-яких досліджуваних умовах. Зведені дані по форсованій деградації для езетиміба представлені в таблиці 16.

Таблиця 16:

Зведені дані форсованої деградації для езетиміба

Підданий впливу	Вміст основної речовини (%)	% деградації			
		EZT-амід	EZT циклічний простий ефір	EZT-кетон	Всього (що неспецифікуються та специфікуються)
Езетиміб без стресового впливу	100,0	ND	0,07	ND	0,12
5,0 мл вихідного розчину + 0,1 мл 1 н. HCl при кімнатній температурі протягом 24 годин	97,9	ND	0,09	ND	0,83
5,0 мл вихідного розчину + 0,1 мл 1 н. NaOH при кімнатній температурі протягом 30 хв	83,1	1,06	9,23	ND	14,66
5,0 мл вихідного розчину + 1 мл H ₂ O ₂ 30 % при кімнатній температурі протягом 24 годин	97,0	ND	0,75	ND	0,91
5,0 мл вихідного розчину в шафі Sun cabinet при 765 Вт/м ² при 35 °C протягом 15 годин	95,0	ND	0,40	0,05	1,57
5,0 мл вихідного розчину + нагрівання при 80 °C протягом 30 хв	93,1	ND	4,81	ND	5,67
21,41 мг твердої речовини + нагрівання при 80 °C протягом 24 годин	96,3	ND	0,09	ND	0,14
18,48 мг твердої речовини в шафі Sun cabinet при 765 Вт/м ² при 35 °C протягом 24 годин	98,0	ND	0,06	ND	0,22

- 10 Було відзначено, що езетиміб є відносно нестабільним, особливо при впливі лугу (NaOH) і пероксиду (H₂O₂). Основним ідентифікованим продуктом деградації є EZT циклічний простий ефір. Однак у твердій формі він стійкий до нагрівання і фотоопромінення. Отже, езетиміб класифікується як чутливий до лугу і перекису.

5.3 Біологічні властивості

Біологічні властивості наведені в таблиці 17.

15

Таблиця 17:

Біологічні властивості бемпедоевої кислоти і езетиміба

Властивості	Опис	
	Бемпедоева кислота	Езетиміб
Категорія	Засіб для зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ)	Інгібітори абсорбції холестерина
Максимальна рекомендована доза	180 мг один раз на день	10 мг один раз на день з їжею або без.
Клас BCS	класе II BCS	класе II BCS
Коефіцієнт логарифмічного розподілу (log p)	Октанол / вода: 4,328 октанол/pH 3,5 буфер:4,382	п-октанол 0,1 н. HC1:4,52 п-октанол: pH7:4,51

5.4 Оцінка ризику характеристик лікарської речовини

- Проводили оцінку ризику характеристик лікарської речовини для оцінки впливу кожної характеристики на CQA лікарського препарату. Система ранжування відносного ризику, яка використовується протягом всієї фармацевтичної розробки, підсумована в таблиці 18. Результати оцінки та супутні обґрунтування представлені в таблиці 19, таблиці 20, таблиці 21 і таблиці 22. Відносний ризик полягає в тому, що кожну характеристику лікарської речовини оцінювали як високий, середній або низький ризик. Ті характеристики, які можуть чинити сильний вплив на CQA лікарського препарату, вимагають подальшого вивчення, в той час як ті характеристики, які надали малий вплив на CQA лікарського препарату, не вимагають подальшого вивчення.

Таблиця 18:

Огляд системи ранжування відносних ризиків

Низький	Широко прийнятний ризик. Подальше дослідження не потрібно.
Середній	Ризик прийнятний. Для зниження ризику може знадобитися подальше дослідження.
Високий	Ризик неприпустимий. Подальше дослідження необхідне для зниження ризику.

Таблиця 19:

Оцінка ризику для бемпедоевої кислоти

CQA Лікарського продукту	Характеристики лікарської речовини								
	Твер- да форма	Розподіл частинок за розміром	Розчи- нність	Вміст вологи	Хімічна стабіль- ність	Характе- ристики сипкості	Гігроско- пічність	Загаль- ний вміст домішок	Залишко- вий розчинник
Вміст основної речовини	Низь- кий	Низький	Низь- кий	Низь- кий	Низький	Середній	Низький	Низький	Низький
Однорідність складу	Низь- кий	Низький	Низь- кий	Низь- кий	Низький	Середній	Низький	Низький	Низький
Розчинення	Низь- кий	Середній	Серед- ній	Низь- кий	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький
Продукт деградації	Низь- кий	Низький	Низь- кий	Низь- кий	Низький	Низький	Низький	Серед- ній	Низький

Таблиця 20:

Обґрунтування оцінки ризику у відношенні до впливу характеристик лікарської речовини бемпедоевої кислоти на CQA лікарських продуктів

Характеристики лікарської речовини	Лікарський препарат CQA	Обґрунтування
Тверда форма	Вміст основної речовини	Тверда форма лікарського речовини не впливає на вміст основної речовини таблеток і СУ. Ризик низький.
	Однорідність складу	
	Розчинення	Бемпедоева кислота не має поліморфних форм. Твердий стан бемпедоевої кислоти не впливає на розчинення. Ризик низький.
	Продукт деградації	Тверда форма бемпедоевої кислоти, яка використовується в розробці, стабільна; це не буде сприяти деградації продукту. Ризик низький.
PSD	Вміст основної речовини	Кількість бемпедоевої кислоти в складі становить більш ніж 40 %. Ризик низький.
	Однорідність складу	
	Розчинення	Бемпедоева кислота має низьку розчинність. PSD може впливати на розчинність і, отже, розчинення. Ризик середній.
	Продукт деградації	Розмір частинок не впливає на продукти деградації. Ризик низький.
Розчинність	Вміст основної речовини	Розчинність не впливає на вміст основної речовини і однорідність складу. Ризик низький.
	Однорідність складу	
	Розчинення	Бемпедоева кислота має низьку розчинність, яка може впливати на розчинення. Ризик середній.
	Продукт деградації	Розчинність не впливає на продукти деградації таблеток. Ризик низький.
Вміст води	Вміст основної речовини	Бемпедоева кислота негігроскопічна. Вміст води в лікарських речовинах не впливає на вміст основної речовини, СУ, розчинення і продукти деградації. Ризик низький.
	Однорідність складу	
	Розчинення	
	Продукт деградації	
Хімічна стабільність	Вміст основної речовини	Бемпедоева кислота хімічно стабільна. Вплив хімічної стабільності лікарської речовини на вміст основної речовини, СУ, розчинення і продукти деградації мінімальний. Ризик низький.
	Однорідність складу	
	Розчинення	
	Продукт деградації	
Характеристики сипкості	Вміст основної речовини	Бемпедоева кислота характеризується поганими властивостями сипкості, які можуть впливати на вміст основної речовини і СУ. Ризик середній.
	Однорідність складу	

Характеристики лікарської речовини	Лікарський препарат CQA	Обґрунтування
	Розчинення	Сипкість лікарської речовини навряд чи вплине на її шлях деградації або розчинність. Ризик низький.
	Продукт деградації	
Гігроскопічність	Вміст основної речовини	Бемпедоева кислота не є гігроскопічною, тому це навряд чи вплине на вміст основної речовини, однорідність складу, розчинення і продукт деградації лікарського препарату. Ризик низький.
	Однорідність складу	
	Розчинення	
	Продукт деградації	
Загальний вміст домішок	Вміст основної речовини	Загальний вміст домішок контролюється в специфікації лікарської речовини (не більше ніж 2,0 %). Межі домішок відповідають рекомендаціям ICH Q3A. В межах цього діапазону технологічні домішки навряд чи будуть впливати на вміст основної речовини, CU і розчинення. Ризик низький.
	Однорідність складу	
	Розчинення	
	Продукт деградації	Технологічні домішки, які є потенційними деградантами, можуть з часом збільшуватися. Ризик середній.
Залишковий розчинник	Вміст основної речовини	Залишкові розчинники контролюються в специфікації лікарської речовини і відповідають USP <467>. При контрольованих рівнях залишкові розчинники навряд чи будуть впливати на вміст основної речовини, CU, розчинення і деградацію. Ризик низький.
	Однорідність складу	
	Розчинення	
	Продукт деградації	

Таблиця 21:

Оцінка ризику для езетиміба

CQA Лікарського продукту	Характеристики лікарської речовини для езетиміба								
	Тверда форма	PSD	Розчинність	Вміст води	Хімічна стабільність	Характеристики сипкості	Гігроскопічність	Загальний вміст домішок	Залишковий розчинник
Вміст основної речовини	Низький	Середній	Низький	Низький	Низький	Середній	Низький	Низький	Низький
Однорідність складу	Низький	Середній	Низький	Низький	Низький	Середній	Низький	Низький	Низький
Розчинення	Низький	Високий	Середній	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький
Продукт деградації	Низький	Низький	Низький	Низький	Середній	Низький	Низький	Середній	Низький

Таблиця 22:

Обґрунтування оцінки ризику у відношенні до впливу характеристик лікарської речовини на CQA лікарського продукту

Характеристика лікарської речовини	CQA лікарського продукту	Обґрунтування
Тверда форма	Вміст основної речовини	Для розробки використовували суху форму езетиміба. Як безводна, так і гідратна форми демонструють подібні фізичні і хімічні властивості, які не впливають на вміст основної речовини, однорідність складу, розчинення, продукт деградації. Ризик низький.
	Однорідність складу	
	Розчинення	
	Продукт деградації	
PSD	Вміст основної речовини	Малий розмір частинок і широкий PSD можуть негативно вплинути на сипкість суміші. У крайніх випадках погана сипкість може вплинути на вміст основної речовини. Ризик середній.
	Однорідність складу	Розподіл частинок за розміром безпосередньо впливає на сипкість лікарської речовини і, в кінцевому підсумку, на CU. Неправильне змішування з допоміжними речовинами може призвести до проблем у вмісті основної речовини і однорідності складу. Ризик середній.
	Розчинення	Лікарська речовина має низьку розчинність. PSD може впливати на розчинність і, отже, розчинення. Ризик високий.
	Продукт деградації	Розмір частинок навряд чи вплине на продукти деградації. Ризик низький.
Розчинність	Вміст основної речовини	Розчинність навряд чи вплине на вміст основної речовини і однорідність складу. Ризик низький.
	Однорідність складу	
	Розчинення	Езетиміб виявляв низьку розчинність у фізіологічному діапазоні pH. Розчинність лікарської речовини впливає на розчинення. Ризик середній.
	Продукт деградації	Розчинність навряд чи вплине на продукти деградації таблеток. Таким чином, ризик низький.
Вміст вологи	Вміст основної речовини	Вологість контролюється в специфікації лікарської речовини (не більше ніж 1,5 %). Таким чином, це навряд чи вплине на вміст основної речовини, однорідність складу і розчинення. Ризик низький.
	Однорідність складу	
	Розчинення	
	Продукт деградації	
Хімічна стабільність	Вміст основної речовини	Загальний вміст домішок контролюється в специфікації лікарської речовини (не більше ніж 0,5 %). Межі домішок відповідають рекомендаціям ICH Q3A. В межах цього діапазону технологічні домішки навряд чи будуть впливати на вміст основної речовини, CU і розчинення. Ризик низький.
	Однорідність складу	
	Розчинення	
	Продукт деградації	Домішка лікарської речовини може впливати на профіль домішок в складі.

Таблиця 22:

Обґрунтування оцінки ризику у відношенні до впливу характеристик лікарської речовини на CQA лікарського продукту

Характеристика лікарської речовини	CQA лікарського продукту	Обґрунтування
		Ризик середній.
Характеристики сипкості	Вміст основної речовини	Езетиміб характеризується поганими властивостями сипкості, що може вплинути на вміст основної речовини і CU. Ризик середній.
	Однорідність складу	
	Розчинення	Сипкість лікарської речовини навряд чи вплине на її шлях деградації або розчинність. Ризик низький.
	Продукт деградації	
Гігроскопічність	Вміст основної речовини	Езетиміб є гігроскопічним; проте в гранулах LOD контролюється з межею не більше ніж 2,0 % в масовому відношенні. Крім того, HDPE, заповнений осушувачем, забезпечує фізичну стабільність. Ризик низький.
	Однорідність складу	
	Розчинення	
	Продукт деградації	
Технологічні домішки	Вміст основної речовини	Загальний вміст домішок контролюється в специфікації лікарської речовини (не більше ніж 0,15 %). Межі домішок відповідають рекомендаціям ICH Q3 A. В межах цього діапазону технологічні домішки навряд чи будуть впливати на вміст основної речовини, CU і розчинення. Ризик низький.
	Однорідність складу	
	Розчинення	
	Продукт деградації	Технологічні домішки можуть збільшуватися при стабільності. Ризик середній.
Залишкові розчинники	Вміст основної речовини	Залишкові розчинники контролюються в специфікації лікарської речовини і відповідають USP <467>. При контрольованих рівнях залишкові розчинники навряд чи будуть впливати на вміст основної речовини, CU, розчинення і деградацію. Ризик низький.
	Однорідність складу	
	Розчинення	
	Продукт деградації	

5.5 Взаємодія лікарських сполук

- Комбінований продукт у фіксованих дозах, що розроблюється, є новою комбіцією двох лікарських речовин, і тому визначення сумісності активних речовин однієї з одною вважалось критичним. Сумісність активних компонентів оцінювали за допомогою ВЕРХ-аналізу бінарних сумішей лікарських речовин у співвідношенні 1:18 (езетиміб:бемпедоева кислота) в твердому стані. Зразки зберігали при температурі 60 °C і 40 °C/відносній вологості 75 % як у відкритих, так і в закритих контейнерах протягом 2 тижнів і 4 тижнів, відповідно. Продукти деградації оцінювали для відкритих (підданих стресовому впливу) зразків прискорених умов (40 °C/75 % відносній вологості) і температурі 60 °C. Вміст основної речовини для зразків також визначали. Результати підсумовані в таблиці 23.

Таблиця 23:

Результати дослідження сумісності лікарських сполук

Зразки	Умова	EZT циклічний простий ефір	RRS ізомер	EZT 21 (кетодомішка)	SMUI	Загальний вміст домішок	Вміст основної речовини	
Езетиміб	Початкова	ND	ND	0,03	0,03	0,06	99,3	
	2 тиж. 60°	0,12	ND	0,04	0,17	0,33	97,6	
	4 тиж. 40 °C/75 % RH, відкр.	0,90	ND	0,38	0,19	2,34	99,5	
Бемпедоева кислота	Початкова						101,7	
	2 тиж. 60°	Не отримано домішок, що					100,2	
	4 тижд. 40 °C/75 %	неспецифікуються					103,7	
							EZT	Бемпедоева кислота
Езетиміб	Початкова	ND	ND	ND	ND	ND	100,0	101,3
+	2 тиж. 60°	ND	ND	0,05	ND	0,05	103,8	97,6
бемпедоева кислота	4 тиж. 40 °C/75 %	ND	ND	0,04	0,13	0,17	99,0	98,2

Не було значного збільшення будь-яких домішок для кожної з активних речовин в присутності один одного в прискорених умовах, і було виявлено, що вміст основної речовини знаходиться в допустимих межах. Отже, бемпедоева кислота і езетиміб можуть вважатися хімічно сумісними.

5.6 Допоміжні речовини

Допоміжні речовини, що використовуються в комбінованому лікарському продукті, вибирали на підставі допоміжних речовин, які використовуються в окремих еталонних продуктах, досліджень сумісності допоміжних речовин і попереднього застосування в затверджених лікарських препаратах. Досліджувана сумісність лікарського засобу з допоміжною речовиною поєднувала обидва API з вибраними допоміжними речовинами.

5.6.1 Дослідження сумісності лікарського засобу з допоміжною речовиною

Сумісність допоміжних речовин з лікарською речовиною оцінювали з використанням ВЕРХ-аналізу потрійних сумішей допоміжних речовин і обох API разом в необхідному співвідношенні в твердому стані. Зразки зберігали при температурі 60 °C і 40 °C/відносній вологості 75 % як у відкритих, так і в закритих контейнерах протягом 2 тижнів і 4 тижнів, відповідно. Оцінювали загальні допоміжні речовини, що діють як наповнювач, розпушувач, зв'язуюча речовина і змащуюча речовина. Вміст деградантів (спорідненої речовини) для кожного API оцінювали з використанням аналізу ВЕРХ для кількісної оцінки деградації в разі будь-якої несумісності. Продукти деградації оцінювали для відкритих (підданих стресовому впливу) зразків при прискорених умовах (40 °C/75 % відносній вологості) і температурі 60 °C. Зразки, утримувані закритими в прискореному стані (40 °C/75 % відносній вологості), оцінювали, коли спостерігалася значне збільшення деградації у відкритих (підданих стресовому впливу) умовах. Вміст основної речовини зразків також проводили. Результати підсумовані в таблиці 24.

У таблиці 25 описано дослідження сумісності обох активних речовин з допоміжними речовинами, використовуваними в складі.

Таблиця 24:

Партії для дослідження сумісності лікарських засобів з допоміжними речовинами

Сер. №	Інгредієнти	№ партії	Відношення
1	(Езетиміб + бемпедоева кислота) + Pharmatose 200M	4490-CO-014-O	1:1
2	(Езетиміб + бемпедоева кислота) + Avicel PH-102	4490-CO-014-P	1:1
3	(Езетиміб + бемпедоева кислота) + Kollidon 30	4490-CO-014-Q	1:0,5
4	(Езетиміб + бемпедоева кислота) + HPC-L	4490-CO-014-R	1:0,5
5	(Езетиміб + бемпедоева кислота) + Kolliphor SLS дрібнодисперсний	4490-CO-014-T	1:0,5
6	(Езетиміб + бемпедоева кислота) + Primojel	4490-CO-014-V	1:0,5
7	(Езетиміб + бемпедоева кислота) + Aerosil 200P	4490-CO-014-W	1:0,1
8	(Езетиміб + бемпедоева кислота) + стеарат магнію	4490-CO-014-X	1:0,1
9	(Езетиміб + бемпедоева кислота) + Opadry білий (85F18422)	4490-CO-014-Z	1:0,25

Таблиця 25:

Результати дослідження сумісності лікарських засобів з допоміжними речовинами

Зразки	Умова	EZT циклічний простий ефір	RRS ізомер	EZT 21 (кетодомішка)	SMUI	Загальний вміст домішок	Вміст основної речовини	
							EZT	Бемпедоева кислота
Езетиміб + бемпедоева кислота + Pharmatose 200M)	Початкова	ND	ND	ND	ND	ND	103,1	98,2
	2 тиж., 60°, відкр.	ND	ND	0,04	ND	0,04	97,0	96,8
	4 тиж., 40 °C/75 %RH, відкр.	ND	ND	0,05	0,04	0,09	97,8	99,9
Езетиміб + бемпедоева кислота + Avicel PH-102	Початкова	ND	ND	ND	ND	ND	95,2	101,6
	2 тиж., 60°, відкр.	ND	ND	0,04	0,03	0,07	97,4	96,3
	4 нед., 40 °C/75 %RH, відкр.	ND	ND	0,04	0,02	0,06	99,0	99,4
Езетиміб + бемпедоева кислота + Kollidon 30	Початкова	ND	ND	0,03	ND	0,03	98,0	98,6
	2 тиж., 60°, відкр.	ND	ND	0,08	ND	0,08	99,9	95,0
	4 тиж., 40 °C/75 %RH,	0,13	ND	0,16	0,02	0,35	99,3	95,7

Таблиця 25:

Результати дослідження сумісності лікарських засобів з допоміжними речовинами

Зразки	Умова	EZT циклічний	RRS ізомер	EZT 21 (кетон-)	SMUI	Загальний вміст	Вміст основної речовини	
	відкр.							
Езетиміб + бемпедоева кислота HPC-L	Початкова	ND	ND	0,03	ND	0,03	101,1	95,9
	2 тиж., 60°, відкр.	0,11	ND	0,15	0,10	0,039	99,4	98,2
	4 тиж., 40 °C/75 %RH, відкр.	0,34	ND	0,06	0,2	0,46	101,1	96,4
	4 тиж., 40 °C /75 %RH, закр.	ND	ND	ND	ND	0,02	Не виконували	
Езетиміб + бемпедоева кислота + Kolliphor SLS дрібнодиспе рний	Початкова	ND	ND	0,03	ND	0,03	99,1	101,6
	2 тиж., 60°, відкр.	ND	ND	0,04	ND	0,04	96,5	100,7
	4 тиж., 40 °C/75 %RH, відкр.	ND	ND	0,04	ND	0,04	97,4	99,5
Езетиміб + бемпедоева кислота + Primojel (партія № 4490-CO-014- V)	Початкова	ND	ND	0,03	ND	0,03	97,3	102,3
	2 тиж., 60°, відкр.	ND	ND	0,05	ND	0,05	98,1	101,9
	4 тиж., 40 °C/75 %RH, відкр.	ND	ND	0,04	ND	0,04	98,3	99,8
	Початкова	ND	ND	ND	ND	ND	95,9	101,1
Езетиміб + бемпедоева кислота + Aerosil 200P	2 тиж., 60°, відкр.	ND	ND	0,07	0,04	0,11	104,4	98,5
	4 тиж., 40 °C/75 %RH, відкр.	ND	ND	0,04	0,04	0,08	97,7	103,6
Езетиміб + бемпедоева кислота + стеарат магнія	Початкова	ND	ND	ND	ND	ND	99,8	101,1
	2 тиж., 60°, відкр.	ND	ND	0,06	ND	0,06	98,7	99,5
	4 тиж., 40 °C/75 %RH, відкр.	ND	ND	0,05	0,02	0,07	99,1	100,9
Езетиміб +	Початкова	ND	ND	0,03	ND	0,03	102,9	104,8

Таблиця 25:

Результати дослідження сумісності лікарських засобів з допоміжними речовинами

Зразки	Умова	EZT циклічний	RRS ізомер	EZT 21 (кетон-)	SMUI	Загальний вміст	Вміст основної речовини	
бемпедоева кислота + Opadry білий (85F18422)								
	2 тиж., 60°, відкр.	9,05	ND	0,13	1,38	11,06	91,7	100,7
	4 тиж., 40 °C/75 %RH, відкр.	6,26	ND	6,32	0,95	7,66	91,8	101,2
	4 тиж., 40 °C /75 %RH, закр.	6,27	ND	0,08	0,11	0,29		

Для бемпедоевої кислоти значної зміни зовнішнього вигляду не спостерігалось; однак збільшення вмісту циклічного простого ефіру спостерігалось для відкритого есетиміба при температурі 40 °C/відносній вологості 75 %. Комбінація високої температури і вологості могла б спровокувати цю деградацію. Однак у присутності бемпедоевої кислоти і допоміжної речовини есетиміб розбавляється, і вплив тепла і вологості може бути зменшено.

Збільшення циклічного простого ефіру есетиміба спостерігалось при об'єднанні з HPC-L у відкритому контейнері, що витримували протягом 4 тижнів при температурі 40 °C/відносній вологості 75 %. Однак було виявлено, що ця комбінація лікарського засобу з допоміжною речовиною сумісна при наступному: 4 тижні, 40 °C/75 % відносній вологості в закритому контейнері. HPC-L використовується при гранулюванні бемпедоевої кислоти і не знаходиться в прямому контакті з есетимібом; тому допоміжну речовину було вибрано в остаточному складі.

Значення вмісту основної речовини як для есетиміба, так і бемпедоевої кислоти можна було порівняти з вихідними зразками, за винятком Opadry білого, де спостерігалось падіння значення вмісту основної речовини есетиміба одночасно зі збільшенням вмісту домішок. При збільшенні вмісту домішок при будь-яких умовах допоміжна речовина Opadry білий (85F18422) виявилася несумісною. Важливо відзначити, що еталонний продукт для монопродукта бемпедоевої кислоти являє собою таблетку з покриттям, тоді як еталонний продукт Зетія являє собою таблетку без покриття. Метою комбінації в фіксованих дозах є таблетка з покриттям. Тому було запропоновано додаткове дослідження сумісності з іншою системою Opadry, без поліетиленгліколю і полівінілового спирту (основного компонента досліджуваного Opadry).

5.6.2 Вибір класу допоміжної речовини

На підставі результатів досліджень сумісності лікарського засобу з допоміжною речовиною, допоміжні речовини, ідентичні еталонним складам продукту, вибирали для розробки комбінованого продукту в фіксованих дозах. Вміст допоміжних речовин, які повинні використовуватися в складі, вивчали в подальших дослідженнях по розробці складу.

Моногідрат лактози (Pharmatose® 200M):

Моногідрат лактози, як правило, застосовується в якості наповнювача. Як правило, дрібнодисперсна лактоза застосовується при приготуванні таблеток способом вологого гранулювання. Був обраний Pharmatose® 200M, моногідрат лактози, від DFE Pharma. Дані про розподіл частинок за розмірами Pharmatose 200M показують, що більш ніж 90 % частинок характеризуються розміром менш ніж 100 мкм і об'ємною щільністю 0,56 г/см³.

Целюлоза мікрокристалічна (Avicel® PH-102):

Целюлоза мікрокристалічна широко застосовується в якості наповнювача при прямому пресуванні і роликовому компактуванні. Вона піддається пластичній деформації під час компактування, так як вона є волокнистою і пластичною. Целюлоза мікрокристалічна (Avicel® PH-102) застосовується в поточному складі таблеток бемпедоевої кислоти в якості розчинника з великим розміром частинок (100 мкм), який допомагає забезпечити найкращі властивості сипконості суміші. Вміст вологи становить 3,0-5,0 %, а об'ємна щільність становить 0,28-0,33 г/см³.

Гідроксипропілцелюлоза (HPC-L):

Гідроксипропілцелюлоза являє собою частково заміщений полі(гідроксипропіл)ефір целюлози. Гідроксипропілцелюлоза комерційно доступна в безлічі різних марок, які

характеризуються різними густинами розчину. Марка, яка використовується в складі, являє собою дрібнодисперсний порошок звичайної якості з діапазоном щільності від 6,0 до 10,0 мПз, який в основному застосовують в якості зв'язуючої речовини в лікарській формі для таблеток.

Повідон K30 (Kollidon® 30):

5 Повідон (Kollidon® 30) являє собою повідон з середньою молекулярною масою зі значенням K 27,0-32,1. Він універсальний і широко застосовується в якості зв'язуючої речовини в таблетках і гранулах. У поточному складі водний розчин повідону застосовується в якості зв'язуючої речовини в процесі грануляції з верхнім розпиленням для езетиміба.

Лаурилсульфат натрію (Kolliphor® SLS дрібнодисперсний):

10 Лаурилсульфат натрію являє собою аніонну поверхнево-активну речовину, що використовується в широкому спектрі пероральних фармацевтичних складів для поліпшення розчинення нерозчинних молекул лікарського засобу.

15 Лаурилсульфат натрію застосовують як солюбілізатор в концентраціях, що перевищують критичну концентрацію міцел, тобто >0,0025 %. Його застосовують як зволожуючий засіб, ефективний як в лужних, так і в кислих умовах. У поточному складі його застосовують в якості підсилювача розчинення для езетиміба.

Натрію крохмаль гліколят (Primojel®):

20 Натрію крохмаль гліколят являє собою білий або майже білий сипучий дуже гігроскопічний порошок. Він широко застосовується в пероральних фармацевтичних засобах в якості розпушувача при виробництві таблеток. Розпад відбувається при швидкому поглинанні води з наступним швидким і величезним набуханням таблеток, що містять натрію крохмаль гліколят.

На ефективність багатьох розпушувачів впливає присутність гідрофобних допоміжних речовин, таких як змащуючі речовини. Збільшення тиску пресування таблетки, мабуть, не впливає на час розпадання.

25 Колоїдний діоксид кремнію (Aerosil® 200P):

Колоїдний діоксид кремнію (Aerosil® 200 Pharma), комерційний клас колоїдного діоксиду кремнію, що випускається Evonik, застосовували в якості ковзної речовини в поточному складі таблеток бемпедоевої кислоти.

Стеарат магнію:

30 Стеарат магнію, виготовлений Avantor з використанням рослинного походження, застосовували в якості змащуючої речовини в поточному складі. Він має специфікацію розміру частинок від 99 до 100 % за масою, що проходять через сито # 325 (ASTM, 45 мкм), і LOD <5,0 % по масі.

Опадру AMB II 88A1 80040 білий:

35 Опадру AMB II 88A1 80040 являє собою систему не функціональних плівкових покриттів на основі полівінілацетату (PVA) з гліцерином монокаприлокапратом типу 1, лаурилсульфатом натрію, діоксидом титану і тальком, використовуваними для естетичного зовнішнього вигляду таблеток.

40 У таблиці 26 і таблиці 27 підсумовані класи допоміжних речовин, обрані для пропонованого складу, і їх межі HE).

Таблиця 26:

Межі IID допоміжних речовин в запропонованих складах FDC

Інгредієнти	Специфікація	Поточний склад (мг/од.)	Межа IID	Шлях, вказаний в переліку IID
Езетиміб	IH	10,00	-	-
Бемпедоева кислота	IH	180,00	-	-
Моногідрат лактози (Pharmatose® 200M)	USP/NF	75,00	587,44	Таблетка, вкрита плівковою оболонкою
Мікрокристалічна целюлоза (Avicel® PH-102)	NF/Ph. Eur	60,60	563,50	Таблетка, вкрита плівковою оболонкою
Натрія крохмаль гліколят (Primojel®)	USP/NF/Ph. Eur	27,0	90,00	Таблетка, вкрита плівковою оболонкою
Повідон K30 (Kollidon® 30)	USP/NF/Ph. Eur	1,00	80,00	Таблетка
Лаурилсульфат натрію (Kolliphor® SLS дрібнодисперсний)	USP/NF/Ph. Eur	2,00	12,00	Таблетка, вкрита плівковою оболонкою

Таблиця 26:

Межі IID допоміжних речовин в запропонованих складах FDC

Інгредієнти	Специфікація	Поточний склад (мг/од.)	Межа IID	Шлях, вказаний в переліку IID
Колоїдний діоксид кремнію (Aerosil® 200P)	USP/NF/Ph. Eur	4,00	33,00	Таблетка, вкрита плівковою оболонкою
Гідроксипропілцелюлоза (HPC-L)	EP	12,00	52,50	Таблетка, вкрита плівковою оболонкою
Стеарат магнію	NF	4,00	40,00	Таблетка, вкрита оболонкою
Загальна маса серцевини таблетки FDC		375,6	NA	NA
Opadry AMB II 88A1 80040 білий I/H		9,4	Відноситься до таблиці 25	
Загальна маса покритої таблетки FDC		385,0	NA	NA

Таблиця 27:

Композиція Opadry AMB II 88A180040 білого

Інгредієнти	Стандарт якості	Композиція (% за масою)	мг/таблетка	Межа IID (мг)	Шлях, вказаний в переліку IID
Частково гідролізований полівініловий спирт	USP і Ph.Eur.	37,0	3,48	20,0	Таблетка, вкрита плівковою оболонкою
Тальк	USP і Ph.Eur.	31,0	2,91	320,75	Таблетка, вкрита оболонкою
Діоксид титану	USP і Ph.Eur.	25,0	2,35	10,57	Таблетка
Гліцерин монокаприлокапрат тип 1	Ph.Eur.	4,0	0,38	62,2	Капсула желатинова
Лаурилсульфат натрію	NF и Ph.Eur.	3,0	0,28	12,0	Таблетка, вкрита плівковою оболонкою

6. Лікарський продукт

6.1 Загальна інформація

5

Таблиця 28:

Загальна інформація про лікарський продукт

Непатентоване найменування лікарської речовини	:	Бемпедоева кислота і езетиміб
Лікарська форма	:	Таблетки з негайним вивільненням
Кількісний вміст	:	Бемпедоева кислота - 180 мг і езетиміб - 10 мг
Шлях введення	:	Пероральний
Пропоновані показання	:	Лікування гіперхолестеринемії

6.2 Розробка складу

Дослідження сумісності показали, що як бемпедоева кислота, так і езетиміб були хімічно сумісні один з одним, і, отже, було можливо розробити одношарову таблетку. Однак окремі API будуть гранулюватися окремо з наступних причин.

10

Езетиміб проявляє погану розчинність в воді при фізіологічному значенні pH, і тому в складі Зетії використовували поверхнево-активну речовину, лаурилсульфат натрію (SLS). Тому ж самому надають перевагу в комбінованому продукті для досягнення біоеквівалентності. Бемпедоева кислота, однак, незважаючи на наявність розчинності, що залежить від значення pH, не вимагає поверхнево-активної речовини, як встановлено в монопродукті, вже

15

розробленому Esperion. Його підвищена розчинність при високому значенні pH забезпечує розчинення і абсорбцію in vivo.

Бемпедоева кислота є липкою і має погану сипкість. Цей аспект вимагає певних стадій способу і/або допоміжних речовин, які можуть не підходити для езетимиба.

5 Варіанти складу:

Дослідження сумісності виключили будь-яку потенційну хімічну взаємодію між двома API; однак, все ще можливо, що деяка фізична взаємодія може привести до порушеного розчинення. Крім того, присутність SLS в одношаровому складі може змінити розчинення бемпедоевої кислоти і її абсорбцію. Тому було вирішено розробити такі два складі:

10 FDC-одношаровий, з обома активними речовинами (в формі окремих гранул), спресованими в одношарову таблетку, і

FDC-двошаровий, обидві гранули спресовані в двошарову таблетку з активними компонентами в окремих шарах.

6.2.1 Початкова оцінка ризику змінних складу

15 Проводили загальну оцінку ризику впливу складу лікарського засобу на CQA лікарського засобу. Кожен компонент складу, який мав високий ризик впливу на CQA лікарського засобу, додатково оцінювали для зниження ризику. Початкова оцінка ризику змінних складу представлена в таблиці 29, а обґрунтування присвоєння ризику представлене в таблиці 30.

Таблиця 29:

Початкова оцінка ризику складів різних змінних

CQA лікарського продукту	Змінні складу продукту FDC						
	Властивості сипкості бемпедоевої кислоти	PSD Езетимиба	Гранули бемпедоевої кислоти	Концентрація поверхнево-активних речовин гранул езетимиба	Концентрація зв'язуючої речовини гранул езетимиба	Концентрація супер-розпушувача гранул езетимиба	Система покриття
Вміст основної речовини	Середній	Середній	Середній	Низький	Низький	Низький	Низький
Однорідність складу	Середній	Середній	Середній	Низький	Низький	Низький	Низький
Розчинення	Низький	Високий	Низький	Високий	Середній	Середній	Низький
Продукт деградації	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Середній

20

Таблиця 30:

Обґрунтування початкової оцінки ризику варіабельності складу

Характеристики лікарської речовини	CQA лікарського продукту	Обґрунтування
Властивості сипкості бемпедоевої кислоти	Вміст основної речовини	Бемпедоева кислота характеризується поганими властивостями сипкості, які можуть впливати на вміст основної речовини і CU. Ризик середній.
	Однорідність складу	
	Розчинення	Сипкість лікарської речовини навряд чи вплине на його шлях деградації або розчинність. Ризик низький.
	Продукт деградації	
PSD езетимиба	Вміст основної речовини	Малий розмір частинок і широкий PSD можуть негативно вплинути на сипкість суміші. У крайніх випадках погана сипкість може вплинути на вміст основної речовини. Ризик середній.
	Однорідність складу	Розподіл частинок за розміром безпосередньо впливає на сипкість лікарської речовини і, в кінцевому підсумку, на CU. Неправильне змішування з допоміжними речовинами може

Таблиця 30:

Обґрунтування початкової оцінки ризику варіабельності складу

Характеристики лікарської речовини	CQA лікарського продукту	Обґрунтування
		призвести до проблем у вмісті основної речовини і однорідності складу. Ризик середній
	Розчинення	Лікарський засіб являє собою сполуку класу II BCS, що характеризується низькою розчинністю. PSD може впливати на розчинність і, отже, розчинення. Ризик високий.
	Продукт деградації	Розмір частинок навряд чи вплине на продукти деградації. Ризик низький.
Гранули бемпедоєвої кислоти	Вміст основної речовини	Погані властивості сипкості бемпедоєвої кислоти можуть привести до утворення гранул, які можуть вплинути на загальний вміст основної речовини і CU. Ризик середній.
	Однорідність складу	
	Розчинення	Сипкість лікарської речовини навряд чи вплине на шлях деградації або розчинність. Ризик низький.
	Продукт деградації	
Гранули езетимиба	Вміст основної речовини	Концентрація поверхнево-активної речовини не впливає на вміст основної речовини і CU таблеток.
	Однорідність складу	
	Розчинення	Езетиміб являє собою сполуку класу II BCS, що характеризуються низькою розчинністю. Для досягнення біоеквівалентності необхідно поліпшити розчинення лікарських речовин. Високий ризик для фракції езетимиба продукту FDC.
	Продукт деградації	Пропонована поверхнево-активна речовина сумісна з активним інгредієнтом. Ризик низький.
Концентрація зв'язуючої речовини гранул езетимиба	Вміст основної речовини	Концентрація зв'язуючої речовини не впливає на вміст основної речовини і CU таблеток. Ризик низький.
	Однорідність складу	
	Розчинення	Концентрація зв'язуючої речовини може вплинути на профіль вивільнення. Ризик середній.
	Продукт деградації	Пропонована зв'язуюча речовина сумісна з обома API, отже, вона не впливає на деградацію лікарського препарату. Ризик низький.
Концентрація суперрозпушувача гранул езетимиба	Вміст основної речовини	Концентрація суперрозпушувача не впливає на вміст основної речовини і CU таблеток. Ризик низький.
	Однорідність складу	
	Розчинення	Концентрація суперрозпушувача визначає час розпаду і характер таблеток. Високий час розпаду може вплинути на профіль розчинення продукту FDC. Ризик середній.
	Продукт деградації	Пропонований суперрозпушувач сумісний, отже, він не впливає на деградацію лікарського препарату. Ризик низький.
Система покриття	Вміст основної речовини	Система складів покриттів не вплине на вміст основної речовини або однорідність складу. Ризик низький.
	Однорідність складу	
	Розчинення	Обрана система покриття видаляється відразу під час розчинення. Ризик низький.
	Продукт деградації	Обрана система покриття містить PEG та PVA, які можуть взаємодіяти зі стійкістю API і збільшувати вміст домішок. Ризик середній.

6.2.2 Дослідження з розробки складу

Розробка складу була зосереджена на оцінці змінних складу високого і середнього ризику, визначених у первісній оцінці ризику, показаній в таблиці 28. Розробку проводили в чотири стадії. У першому дослідженні оптимізували спосіб гранулювання бемпедоевої кислоти. У другому дослідженні оцінювали вплив вмісту повідону в гранулах езетиміба на CQA лікарського засобу за допомогою АТ (один фактор за один раз). У третьому дослідженні завершували спосіб включення лаурилсульфату натрію в компонент езетиміба лікарського препарату. У четвертому дослідженні вибирали підходящу систему покриття для пресованої таблетки, що містить бемпедоеву кислоту і езетиміб.

Таблиця 31:

Устаткування для розробки складу гранул езетиміба

№	Стадія способу	Устаткування
Гранулювання езетиміба (гранулювання верхнім розпиленням)		
1.	Спільне просіювання внутрішньогранулярних матеріалів	Сито №40
2.	Сухе змішування	Сушарка з псевдозрідженим шаром (Miniglatt)
3.	Приготування зв'язуючої речовини	Гомогенізатор Магнітна мішалка
4.	Вологе гранулювання	Сушарка псевдозрідженим шаром (Miniglatt)
5.	Сушіння	Сушарка з псевдозрідженим шаром (Miniglatt) при 40-55 °C
6.	Калібрування і розсівання	Просіювання гранул через сито № 30
7.	Спільне просіювання позагранулярного матеріалу	Просіювання гранул через сито № 30 вручну
Гранулювання бемпедоевої кислоти (вологе гранулювання)		
1.	Спільне просіювання внутрішньогранулярних матеріалів	Сито №40 Двokonусний блендер об'ємом 5 л
2.	Сухе змішування	Високошвидкісний змішувач-гранулятор об'ємом 2 л
3.	Підготовка зв'язуючої речовини	Магнітна мішалка
4.	Вологе гранулювання	Високошвидкісний змішувач-гранулятор об'ємом 2 л
5.	Сушіння	Сушильний апарат Retsch
6.	Калібрування і розсівання	Просіювання висушених гранул через сито № 30
7.	Спільне просіювання позагранулярного матеріалу	Просіювання гранул через сито № 30 вручну
Пресування і покриття		
1.	Змішування і лубрикація	Двokonусний блендер об'ємом 5 л
2.	Пресування	Компресор Rimek, 12 станцій, подвійний поворотний компресор, 28 станцій (Cadmach)
3.	Покриття	Машина для нанесення покриттів ідеального затвердіння R & D Coater (Gans Coater)

Вибір способу

Була зроблена спроба розробки комбінації в фіксованих дозах бемпедоевої кислоти і езетиміба шляхом виготовлення таблеток з негайним вивільненням відповідно до еталонних продуктів. Обидва API гранулювали окремо з використанням вологого гранулювання. Цей підхід гарантував, що езетиміб був оброблений SLS для поліпшення розчинності, а бемпедоева кислота була оброблена колоїдним діоксидом кремнію, щоб уникнути липкої поведінки. Початкову розробку виконували з використанням одношарового підходу.

Приклад 2: Дослідження № 1 по розробці складу: композиція гранул бемпедоевої кислоти і вибір способу

Мета дослідження № 1 по розробці складу полягала в тому, щоб вибрати композицію гранул бемпедоевої кислоти і спосіб її виготовлення на підставі дослідження, щоб зменшити липкість API.

Бемпедоева кислота проявляла погану сипкість і прилипання під час гранулювання і пресування. Прилипання API запобігали шляхом створення фізичного бар'єру між API і поверхнею, що контактує. Це було досягнуто шляхом покриття API матеріалом, що характеризується високою площею поверхні. Був обраний колоїдний діоксид кремнію; він характеризується невеликим розміром частинок і великою питомою поверхнею. У попередніх дослідженнях цей підхід був визнаний багатообіцяючим, і тому проводили додаткові дослідження для оптимізації концентрації колоїдного діоксиду кремнію і способу обробки поверхні.

Оптимізаційні дослідження починали з використанням складу і способу, отриманих від Esperion. У таблиці 32 представлена формула, яка використовується для гранулювання бемпедоевої кислоти, а в таблиці 33 описані пробні партії для усунення прилипання.

Таблиця 32:

Формула гранул бемпедоевої кислоти

Сер. № 1 Інгредієнти		мг/одинаця
Внутрішньогранулярна фракція		Партія №:4490-S 1-024
01	Бемпедоева кислота (без GMP)	180,00
02	Мікрокристалічна целюлоза (Avicel® PH-102)	51,00
03	Моногідрат лактози (Pharmatose® 200M)	30,00
04	Натрія крохмаль гліколят (Primojel®)	14,00
05	Гідроксипропілцелюлоза (HPC-L)	12,00
06	Очищена вода	за необхідністю
Загальна маса гранул		287,00
Позагранулярна фракція		Партія №: 4490-S 1-024
07	Стеарат магнію	4,5
08	Натрія крохмаль гліколят (Primojel®)	7,0
09	Колоїдний діоксид кремнію (Aerosil® 200P)	1,5
Маса таблетки (фракція бемпедоевої кислоти)		300,00

Таблиця 33:

Пробні партії для усунення прилипання таблеток бемпедоевої кислоти під час пресування

Партія №/ параметр	4490-S1-024 (спосіб Esperion)	4490-S1-030	4490-S1-042	4759-S1-096
Концентрація Aerosil® 200P (мг/таблетка)	1,5	6,5	4,0	4,0
Тривалість обробки (хв)	10	30	30	45
Використовуваний спосіб виробництва	Вологе гранулювання	Вологе гранулювання	Вологе гранулювання	Вологе гранулювання

Здатність до прилипання може бути значно зменшена шляхом обробки колоїдним діоксидом кремнію при підвищених концентраціях перед гранулюванням. Крім того, підтримка вмісту колоїдного діоксиду кремнію і збільшення тривалості обробки поверхні з 30 до 45 хвилин призвели до задовільних параметрів обробки без будь-якого прилипання під час способів гранулювання або пресування. Остаточна композиція гранул бемпедоевої кислоти приведена в таблиці 34.

Таблиця 34:

Остаточна композиція гранул бемпедоевої кислоти (партія № 4759-S1-093)

Сер. №	Інгредієнти	мг/одиниця
1	Бемпедоева кислота	180,00
2	Колоїдний діоксид кремнію (Aerosil® 200P)	3,50
3	Мікрокристалічна целюлоза (Avicel® PH-102)	09,60
4	Гідроксипропілцелюлоза (HPC-L) Загальна маса гранул бемпедоевої кислоти	12,00 205,10

У таблиці 35 наведено параметри способу, вибрані для подальшої роботи з розробки. Зображення способу обробки показано на фіг. 7.

5

Таблиця 35:

Параметри способу для гранулювання бемпедосвої кислоти

Партія №: 4759-S 1-093		Кількість у партії: 2000 таблеток
№	Стадія способу	Параметр
1.	Час сухого змішування	45 хвилин
2.	Час додавання зв'язуючої речовини	1,5 хвилини
3.	Час замішування	2,5 хвилини
4.	Вологе розсівання	Через сито №18
5.	Температура сушіння	45 °C
6.	LOD висушених гранул	NMT1%npH50 °C
7.	Просіювання висушених гранул	Сито №30

Приклад 3: Дослідження № 2 по розробці складу: оптимізація гранул езетиміба: Мета дослідження № 2 по розробці складу полягала в тому, щоб оптимізувати концентрацію зв'язуючої речовини, що використовується для гранулювання езетиміба. Вологе гранулювання використовували для приготування гранул езетиміба. Розчин зв'язуючої речовини, повідон з SLS і езетиміб використовували для гранулювання суміші сухих порошкових сумішей. Виконували одне дослідження з більш високою концентрацією повідону (3 мг/таблетка) і інше з більш низькою концентрацією (1 мг/таблетка), щоб спостерігати вплив концентрації зв'язуючої речовини на розчинення. Гранули езетиміба змішували з гранулами бемпедоевої кислоти окремо і пресували в одношарову таблетку для обох досліджень. Короткий опис складів наведено в таблиці 36. Профілі розчинення досліджували в середовищі QC (з 0,45 % SLS) і вони показані в таблиці 37 і на фіг. 8.

10

15

Таблиця 36:

Формула гранул езетиміба зі змінною концентрацією зв'язуючої речовини

Інгредієнти	мг/одиниця	
Гранулювання езетиміба	4490-S1-030	4490-S1-047
Езетиміб	10,00	10,00
Моногідрат лактози (Pharmatose® 200M)	50,00	50,00
Целюлоза мікрокристалічна (Avicel® PH-102)	19,00	21,00
Натрію крохмаль гліколят (Primojel®)	6,00	6,00
Розчин зв'язуючої речовини		
Повідон (Kollidon® 30)	3,00	1,00
Лаурилсульфат натрію (Kolliphor® SLS дрібнодисперсний)	2,00	2,00
Очищена вода	За необхідністю	За необхідністю
Загальна маса гранул	90,00	90,00

Таблиця 37:

Розчинення езетиміба з концентрацією, що змінюється, зв'язуючої речовини

Час (хвилини)	4490-S1-030 (3мг/таблетка повідона КЗО) % вивільнення лікарського засобу	4490-S1-047 (1 мг/таблетка повідона КЗО) % вивільнення лікарського засобу
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

Таблетки з більш високою концентрацією зв'язуючої речовини спочатку демонстрували більш повільне вивільнення, ніж таблетки з більш низькою концентрацією зв'язуючої речовини. Більш висока концентрація зв'язуючої речовини може затримувати вивільнення з гранул спочатку після розпаду таблеток. Тому для гранулювання езетиміба була обрана концентрація зв'язуючої речовини 1 мг/таблетка.

Приклад 4: Дослідження № 3 по розробці складу: Гранули езетиміба - оптимізація способу включення SLS:

Концентрацію лаурилсульфата натрію оцінювали за еталонним продуктом Зетія з використанням титрування. Було виміряно, що Зетія містить 1,8 мг (~ 2,0 мг) SLS на таблетку. Така ж концентрація поверхнево-активної речовини була розглянута для способу гранулювання езетиміба для досягнення відповідного профілю розчинення.

Спочатку гранули езетиміба готували за допомогою вологого гранулювання. Спосіб гранулювання передбачав сухе змішування езетиміба з розчинниками, MCC та лактозою і суперрозпушувачем, SSG, з подальшим гранулюванням зі зв'язуючим розчином, що містить повідон К30 і лаурилсульфат натрію у якості поверхнево-активної речовини в очищеній воді. Однак отриманий профіль розчинення був повільніший, ніж профіль розчинення Зетії. Тому проводили серію досліджень по модифікації способу.

Спільне просіювання езетиміба з гідрофільними допоміжними речовинами (партія №:4759-S 1-064).

Езетиміб спільно просіювали з гідрофільними допоміжними речовинами, моногідратом лактози (Pharmatose® 200M), полівінілпіролідом (Kollidon® 30), через сито № 50, щоб зменшити гідрофобність. Потім суміш гранулювали зі зв'язуючим розчином, що містить SLS. Гранули езетиміба потім змішували з позагранулярними допоміжними речовинами і пресували в таблетки. Це слідування не дало бажаного поліпшення в розчиненні.

Гомогенізація зв'язуючого розчину з езетимібом з подальшим гранулюванням RMG (4759-S1-065)

При гранулювання з SLS поверхнево-активна речовина розподілялася по всій масі, включаючи в себе допоміжну речовину. В результаті бажане поліпшення розчинення не було досягнуто. Для забезпечення адекватного контакту між езетимібом і SLS до зв'язуючого розчину додавали езетиміб і потім гомогенізували протягом 30 хвилин для досягнення рівномірного диспергування. Потім цю дисперсію гранулювали з сумішшю допоміжних речовин. Потім гранули змішували з позагранулярними допоміжними речовинами і пресували в таблетку. Хоча профіль розчинення покращився, він не був еквівалентний профілю розчинення Зетії.

Гомогенізація зв'язуючого розчину з езетимібом з подальшим гранулюванням верхнім розпиленням (партія №: 4759-S 1-094)

Для додаткового поліпшення профілю розчинення гомогенізований зв'язуючий розчин вводили з гранулюванням верхнім розпиленням з використанням сушарки з псевдозрідженим шаром (FBP) замість гранулятора зі швидким змішувачем. Потім гранули змішували з позагранулярними допоміжними речовинами і пресували в таблетки. Розчинення в отриманих дискримінативних середовищах розчинення показано в таблиці 38 і на фіг. 9.

Таблиця 38:

Профіль розчинення в дискримінативному середовищі розчинення

Час (хв)	% вивільнення лікарського засобу Зетія (10 мг)(Ш 15901)	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

Параметри способу гранулювання езетиміба (спосіб верхнього розпилення). Параметри способу, перераховані в таблиці 39, використовували для гранулювання езетиміба:

5

Таблиця 39:

Параметри способу гранулювання езетиміба

Партія №: 4759-S1-094		Партія: 2000 таблеток
Сер. №	Параметри способу	Деталі
1.	Приготування зв'язуючого розчину	
	Час гомогенізації	30 хвилин
2.	Спосіб гранулювання	
	Температура шару продукту	30-45 °C
3.	Сушіння	
	Температура шару продукту	45-60 °C
	LOD сухих гранул	1,73 % (NMT 2 % при 105°
	Просіювання сухих гранул	Сито № 30

Дві партії відтворюваності (партія №: 4759-S1-104 і 4759-S1-106) виготовляли з використанням одного і того ж набору параметрів. Профілі розчинення, отримані в ході досліджень на відтворюваність, показані в таблиці 40, а порівняльний профіль розчинення показаний на фіг. 10.

10

Таблиця 40:

Профіль розчинення для досліджень відтворюваності способу

Час (хв)	Зетія (10 мг) (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

Відтворені партії демонстрували профілі вивільнення, аналогічні попередній партії і еталонному продукту. Спосіб можна вважати відтвореним в лабораторному масштабі. Дослідження № 4 по розробці складу: Вибір системи покриття Під час досліджень сумісності лікарської сполуки з допоміжною речовиною було встановлено, що Орадру білий 85F18422 несумісний з езетимібом. Це спостереження було підтверджено в ході досліджень стабільності таблеток, вкритих Орадру білим. Вміст основної речовини і профіль домішок наведені в таблиці 41.

15

20

Таблиця 41:

Вміст основної речовини і профіль домішок в умовах стабільності

Партія №	Умова	Специфіковані домішки (EZT)		Одиничні максимальні домішки, що неспецифікуються	Загальний вміст домішок	Вміст основної речовини(%)	
		Циклічний простий ефір	EZT21 (кетодомішка)			EZT	Бемпедоева кислота
4490-S1-047	Початкова	0,02	0,05	BLOQ	0,07	100,0	100,1
	1M40 °C/75 % RH	0,11	0,04	BLOQ	0,15	96,6	99,1

ND - не виявлено, BLOQ- нижче межі кількісного визначення

Орадру білий (85F18422) являє собою систему покриття на основі полівінілового спирту (PVA) з поліетиленгліколем (PEG), використовуваним в якості пластифікатора. Збільшення вмісту домішки циклічного ефіру було пов'язано з будь-яким з цих матеріалів. Таким чином, наступні системи покриттів Орадру вивчали на сумісність з езетимібом. Для підтвердження результатів пресовані таблетки покривали цими системами Орадру і піддавали дослідженню в стресових умовах.

Система Орадру, що містить PVA & PEG (Орадру білий 88A1 80040) Орадру білий, що не містить PVA на основі PEG (Орадру білий AMB II 88A1 80040) Орадру білий на основі PVA і PEG, що не містить PEGM (Орадру білий 03K58821). Як відповідь для порівняльної оцінки використовували профіль домішки після впливу протягом одного тижня при температурі 60 °C у відкритому контейнері. Результати представлені в таблиці 42.

Таблиця 42:

Профіль домішок бемпедоевої кислоти і езетиміба з різними системами Орадру

Назва Орадру	Орадру білий 85F18422		Орадру AMB II88A1 80040 білий		Орадру білий 03K58821	
	Орадру на основі PVA і PEG		Орадру на основі PVA (без PEG)		Орадру на основі HPMC	
Зразок	Умова	Профіль домішок				
		EZT циклічний простий ефір	RRS ізомер	EZT 21 (кетодомішка)	SMUI	Загальний вміст домішок
Езетиміб + бемпедоева кислота + Орадру білий (85F18422)	Початкова	ND	ND	0,03	ND	0,03
	2тиж., 60 °C, закр.	9,05	ND	0,13	1,38	11,06
	4тиж., 40 °C/75 % RH, закр	6,27	ND	0,08	0,11	0,29
	Початкова	0,01	ND	0,03	0,02	0,07
Езетиміб + бемпедоева кислота + Орадру білий AMB II 88A180040	2тиж., 60 °C, закр.	0,02	ND	0,04	0,02	0,14
	4тиж., 40 °C/75 % RH, закр	0,03	ND	0,04	0,02	0,11
Езетиміб + бемпедоева кислота + Орадру білий AMB II 03K58821	Початкова	ND	ND	0,04	0,02	0,08
	2тиж., 60 °C, закр.	ND	ND	0,04	0,02	0,08
	4тиж., 40 °C/75 % RH, закр	ND	ND	0,05	0,03	0,10

Дані про стабільність за способом прискореної деградації:

Дані по стійкості до впливу стресових умов пресованих таблеток, вкритих іншою системою Opadry, при температурі 60 °C протягом 1 тижня, наведені в таблиці 43.

5

Таблиця 43:

Дані по стійкості до стресового впливу таблеток, вкритих різними системами Opadry, при температурі 60 °C

Домішки	4490-S1-030 (Opadry білий 88A180040)	4490-S1-052A (покритий AMB II 88A180040 білим)	4490-S1-052B (Opadry білий 03K58821)
EZT (домішка циклічного простого ефіру)	0,61	0,02	0,01
EZT (кетодомішка)	0,07	0,04	0,04
Одиничні максимальні домішки, що неспецифікуються	0,06	BLOQ	BLOQ
Загальний вміст домішок	0,74	0,06	0,04

Дослідження підтвердило попередні спостереження нестабільності лікарського засобу з Opadry білим 88A1 80040. Було виявлено, що альтернативні системи Opadry, Opadry білий AMB II 88A1 80040 і Opadry білий 03K58821, сумісні з API, що відбивається у вмісті домішки у вигляді циклічного простого ефіру езетимиба. Ці результати підтверджували в ході досліджень стійкості до стресового впливу для таблетованого складу з покриттям. Серед двох систем Opadry; був обраний Opadry білий AMB II 88A1 80040, так як він не містив поліетиленгліколь і демонстрував відносно чудову технологічність.

10

6.2.3 Оновлена оцінка ризику для характеристик лікарської речовини 6.2.3 У таблиці 44 і таблиці 45 підсумована оновлена оцінка ризику характеристик лікарської речовини бемпедоевої кислоти і езетимиба.

15

Таблиця 44:

Оновлена оцінка ризику бемпедоевої кислоти і обґрунтування характеристик лікарської речовини

Характеристики лікарської речовини	CQA лікарських продуктів	Оновлений ризик	Обґрунтування
Розподіл частинок за розмірами	Розчинення	Низький*	Вплив зміни розміру частинок лікарської речовини на профіль розчинення відомий (дослідження розчинення з більш великодисперсними і дрібнодисперсними API). Контроль розміру частинок лікарської речовини має вирішальне значення. Ризик був знижений з середнього до низького.
Розчинність	Розчинення	Низький*	Бемпедоева кислота показує рН-залежний профіль розчинення. Розчинність збільшується при більш високому значенні рН. У середовищі QC (фосфатний буфер рН 6,8) склад показує порівняльний профіль вивільнення з еталонним продуктом. Ризик був знижений з середнього до низького
Властивості сипкості	Вміст основної речовини	Низький*	Спосіб гранулювання покращує сипкість бемпедоевої кислоти, що знижує ризик, пов'язаний зі вмістом основної речовини і однорідністю складу під час обробки. Ризик був знижений з середнього до низького
Загальний вміст домішок	Продукт деградації	Низький*	Контрольований вміст домішок в API, а також відсутність домішок, що неспецифікуються, отриманих в складі. Ризик був знижений з середнього до низького.

*для перевірки з декількома партіями API

Таблиця 45:

Оновлена оцінка ризику езетиміба і обґрунтування характеристик лікарської речовини

Характеристики лікарської речовини	CQA лікарських продуктів	Оновлений ризик	Обґрунтування
Розподіл частинок розмірами (PSD)	Вміст основної речовини	Низький*	Використання вологого гранулювання верхнім розпиленням дало збільшення розміру і значне поліпшення сипкості при задовільному вмісті основної речовини і CU. Ризик був знижений з середнього до низького.
	CU		
	Розчинення		Мікронізований API був обраний з TEVA. Гомогенізацію адаптували для поліпшення розчинення езетиміба. Ризик був знижений з високого до низького.
Розчинність	Розчинення	Низький*	2,0 мг SLS на таблетку використовували з гомогенізацією перед способом гранулювання верхнім розпиленням. Ризик був знижений з середнього до низького.
Хімічна стабільність	Продукт деградації	Низький*	Вміст домішок контролюється в API, і вживаються необхідні заходи обережності під час складання, щоб знизити рівень деградації. Ризик був знижений з середнього до низького.
Властивості сипкості	Вміст основної речовини	Низький*	Підхід вологого гранулювання покращує сипкість із задовільним вмістом основної речовини і CU. Ризик був знижений з середнього до низького.
	си		
Загальна технологічна домішка	Продукт деградації	Низький*	Загальну технологічну домішку лікарської речовини контролювали в API і підбирали сумісні допоміжні речовини в складі для зменшення деградації. Також контролюється під час стабільності. Ризик зменшується від середнього до низького.

*для перевірки з декількома партіями API

6.2.4 Оновлена оцінка ризику компонентів складу:

5 Встановлено прийнятні діапазони для змінних складу високого ризику і були включені в стратегію контролю. На підставі результатів дослідження розробки складу, оцінка ризику змінних складу була оновлена в таблиці 46.

Таблиця 46:

Оновлена оцінка ризику і обґрунтування складу

Характеристики лікарської речовини	CQA лікарських продуктів	Оновлений ризик	Обґрунтування
Гранули езетиміба (концентрація поверхнево-активної речовини)	Розчинення	Низький*	Зі зворотного конструювання Зетії обрана концентрація SLS, 2,0 мг/таблетка, показала задовільне розчинення. Ризик був знижений з високого до низького.
Гранули езетиміба (концентрація	Розчинення	Низький*	З досліджень з різною концентрацією зв'язуючої речовини обрана концентрація повідону, 10 мг/таблетка, показує задовільне розчинення.

Таблиця 46:

Оновлена оцінка ризику і обґрунтування складу

Характеристики лікарської речовини	CQA лікарських продуктів	Оновлений ризик	Обґрунтування
зв'язуючої речовини)			Ризик був знижений з середнього до низького.
Система покриття	Продукт деградації	Низький*	Згідно з дослідженням сумісності, обрана система Opadry, яка не містить PEG, Opadry AMB II 88A1 80040 білий, демонструє значно нижчу деградацію у порівнянні з Opadry з PEG. Ризик був знижений з середнього до низького.

*для перевірки з декількома партіями API.

6.3 Розробка способу виробництва.

Для виготовлення таблеток FDC використовували два підходи: одношаровий і двошаровий. Партії виробляються там, де ставлять дослідження стабільності.

- 5 Одношаровий спосіб передбачав виробництво гранул есетиміба і бемпедоевої кислоти окремо, їх змішування і пресування в одношарову таблетку. Потім таблетку покривали оболонкою.

- 10 Двошаровий підхід передбачав змішування гранул бемпедоевої кислоти з позагранулярними допоміжними речовинами і змішування гранул есетиміба з позагранулярними допоміжними речовинами. Дві пластифіковані суміші пресували в двошарову таблетку FDC, один шар якої містив бемпедоеву кислоту, а інший - есетиміб. Двошарові таблетки FDC потім покривали оболонкою.

6.3.1 Одношарова таблетка FDC:

У таблиці 47 представлена композиція одношарової таблетки.

Таблиця 47:

Деталі композиції оптимізованого складу для одношарового продукту FDC

Інгредієнти	мг/одиниця
Гранулювання есетиміба (партія №: 4759-S1-094) (розмір партії: 2000 одиниць)	
Есетиміб	10,00
Моногідрат лактози (Pharmatose® 200M)	50,00
Целюлоза мікрокристалічна (Avicel® PH-102)	11,00
Натрію крохмаль гліколят (Primojel®)	6,00
Kollidone® 30 (повідон К30)	1,00
Лаурилсульфат натрію (Kolliphor® SLS дрібнодисперсний)	2,00
Очищена вода	За необхідністю
Загальна маса гранул	80,00
Гранулювання бемпедоевої кислоти (партія №: 4490-S1-093) (розмір партії: 2000 одиниць)	
Бемпедоева кислота	180,00
Колоїдний діоксид кремнію (Aerosil® 200P)	3,50
Целюлоза мікрокристалічна (Avicel® PH-102)	9,60
Гідроксипропілцелюлоза (HPC-L)	12,00
Загальна маса гранул бемпедоевої кислоти	205,10
Додаткові гранульовані допоміжні речовини (партія №: 4490-S1-096) (розмір партії: 1000 одиниць)	
Гранули есетиміба	80,00
Гранули бемпедоевої кислоти	205,1
Натрію крохмаль гліколят (Primojel®)	21,00
Моногідрат лактози (Pharmatose® 200M)	25,00
Целюлоза мікрокристалічна (Avicel® PH-102)	40,00

Таблиця 47:

Деталі композиції оптимізованого складу для одношарового продукту FDC

Інгредієнти	мг/одинаця
Колоїдний діоксид кремнію (Aerosil® 200P)	0,50
Стеарат магнію	4,00
Загальна маса серцевини таблеток	375,60
Opadry ABMII білий 88A180040	9,40
Маса таблетки з покриттям	385,00

Спосіб виготовлення одношарової таблетки FDC показаний на фіг. 11.

6.3.2 Двошарова таблетка FDC

Композиція кінцевого складу двошарової таблетки представлена в таблиці 48.

5

Таблиця 48:

Композиція двошарового продукту FDC

Інгредієнт	мг/одинаця
Гранулювання езетиміба (партія №: 4759-S1-104) (розмір партії: 2000 одиниць)	
Езетиміб	10,00
Моногідрат лактози (Pharmatose® 200M)	50,00
Целюлоза мікрокристалічна (Avicel® PH-102)	11,00
Натрію крохмаль гліколят (Primojel®)	6,00
Kollidone® 30 (повідон K30)	1,00
Лаурилсульфат натрію (Kolliphor® SLS)	2,00
Целюлоза мікрокристалічна (Avicel® PH-102)	9,00
Стеарат магнію	1,00
Очищена вода	По необхідності
Загальна маса пластифікованої суміші	90,00
Гранулювання бемпедоевої кислоти (партія №: 4759-S1-101) (розмір партії: 2000 одиниць)	
Бемпедоева кислота	180,00
Колоїдний діоксид кремнію (Aerosil® 200P)	3,50
Целюлоза мікрокристалічна (Avicel® PH-102)	09,60
Гідроксипропілцелюлоза (HPC-L)	12,00
Натрію крохмаль гліколят (Primojel®)	21,00
Моногідрат лактози (Pharmatose® 200M)	25,00
Целюлоза мікрокристалічна (Avicel® PH-102)	31,00
Колоїдний діоксид кремнію (Aerosil® 200P)	0,50
Стеарат магнію	3,00
Загальна маса пластифікованої суміші	285,6
Компонент двошарового пресування: (партія №: 4759-S1-111) (розмір партії: 1000 одиниць)	
Пластифікована суміш езетиміба	90,00
Пластифікована суміш бемпедоевої кислоти	285,6
Загальна маса серцевини таблеток	375,60
Opadry ABMII білий 88A1 80040	9,40
Маса таблетки з покриттям	385,00

Спосіб виготовлення двошарової таблетки FDC показаний на фіг. 12. Фізичні параметри пресованих таблеток. У таблиці 49 представлені параметри пресування для обох варіантів таблеток:

10

Таблиця 49:

Параметри пресування таблеток FDC

Номер партії	Одношарова таблетка FDC 4490-S1-096	Двошарова таблетка FDC 4759-S1-111
Індивідуальна маса таблетки (мг)	368-380	373-380
Міцність на роздавлювання (Н)	80-90	80-110
Товщина (мм)	4,50-4,55	4,31-4,38
Стиран ість (%)	0,20	0,18
Час розпаду (хв)	2-4 хвилини	3-5 хвилини

Спостереження. Було встановлено, що фізичні параметри пластифікованої суміші і таблеток для пресування є задовільними для обох варіантів. Параметри покриття були визнані задовільними.

Розчинення складів FDC в дискримінативних середовищах для розчинення. Профіль розчинення для езетиміба в дискримінативних середовищах розчинення: порівняльний профіль розчинення езетиміба з обох варіантів продукту FDC у порівнянні з продуктом Зетія (10 мг) + бемпедоева кислота (180 мг) показаний в таблиці 50 та на фіг. 13. Таблиця 50: Вивільнення езетиміба з одношарового і двошарового FDC в дискримінативних середовищах

Таблиця 50:

вивільнення езетиміба з одношарового і двошарового FDC в дискримінативних середовищах.

Порівняння розчинення із Зетією (10 мг) Умови розчинення: 0,1 % SLS в 0,05 М ацетатному буфері, pH 4,5, USP Apparatus-11, 50 об/хв, 900 мл.			
Продукт № партії	Зетія (10 мг) + бемпедоева кислота (180 мг) (еталонний продукт)	Продукт FDC	
	L015901+N460335	Одношарова таблетка FDC 4759- S1-096	Двошарова таблетка FDC 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

Висновок. Було виявлено, що розчинність як одношарових, так і двошарових таблеток FDC порівнянна з розчиненням продукту Зетія (10 мг) (езетиміб) + бемпедоева кислота (180 мг) (еталонний продукт).

Профіль розчинення бемпедоевої кислоти в дискримінативному середовищі розчинення.

Середовище вивільнення QC, фосфатний буфер, pH 6,8, показало зниження дози (майже більш ніж 90 % за 15 хвилин). На підставі оптимізації концентрації поверхнево-активної речовини (від 0,1 % до 0,45 %) і об'єму розчинення (від 500 мл до 1000 мл), 0,45 % SLS в ацетатному буфері, pH 4,5, 1000 мл, 50 об/хв, лопать (USP App-II), давала поступовий профіль вивільнення в порівнянні з середовищем QC.

У таблиці 51 і на фіг. 14 показані порівняльні профілі розчинення бемпедоевої кислоти з обох варіантів продукту FDC в порівнянні з продуктом Зетія (10 мг) + бемпедоева кислота (180 мг) (еталонний продукт).

Таблиця 51:

Профіль розчинення для бемпедоевої кислоти в дискримінативних середовищах розчинення
Порівняння розчинення для бемпедоевої кислоти

Умови розчинення: 0,45 % SLS в ацетатному буфері, pH 4,5, 1000 мл, 50 об/хв, лопать (USP App-II)			
Продукт № партії	Зетія (10 мг) + бемпедоева кислота (180 мг) (еталонний продукт)	Продукт FDC	
	L015901+N460335	Одношаровий (4759-S 1-096)	Двошаровий (4759-S 1-111)
Час (хв)	% вивільнення лікарського засобу (бемпедоева кислота)		
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

% Вивільнення лікарського засобу бемпедоевої кислоти з обох варіантів FDC демонструє профілі вивільнення, які можна порівняти з еталонним продуктом.

5 Профіль розчинення продукту-прототипу FDC (компонента-езетиміба) в середовищі для розчинення QC:

Профіль розчинення досліджуваного продукту FDC (компонента-езетиміба) в середовищі QC наведено в таблиці 52, таблиці 53, фіг. 15 і фіг. 16.

Таблиця 52:

Профіль розчинення компонента-езетиміба з одношарової таблетки FDC (партія №: 4759-S1-096)

Умова розчинення 0,45 % SLS в ацетатному буфері, pH 4,5, USP Apparatus-II, 50 об/хв, 500 мл		
Продукт Партія № Час (хв)	Зетія (10 мг)	Продукт-прототип
	L015901	4759-S1-096
	% вивільнення лікарського засобу (езетиміб)	
10	88,4	81,5
20	93,2	91,5
30	93,7	93,5
45	93,5	94,4

10

Таблиця 53

Профіль розчинення компонента-езетиміба з двошарової таблетки FDC (партія №: 4759-S1-111)

Умова розчинення 0,45 % SLS в 0,05M ацетатному буфері, pH 4,5, USP Apparatus-II, 50 об/хв, 500 мл		
Продукт Партія № Час (хв)	Зетія(10 мг)	Продукт-прототип
	L015901	4759-S1-111
	% вивільнення лікарського засобу (езетиміб)	
10	88,4	96,1
20	93,2	101,0
30	93,7	101,7
45	93,5	102,1

Розчинення обох варіантів (одношарового і двошарового) показало подібне розчинення з еталонним продуктом Зетія (10 мг) в середовищі QC. Профіль розчинення досліджуваного

продукту FDC (компонента-бемпедоевої кислоти) в середовищі QC: Профіль розчинення досліджуваного продукту FDC (компонента-бемпедоевої кислоти) наведено в таблиці 54, таблиці 55, на фіг. 17 і на фіг. 18.

Таблиця 54:

Профіль розчинення компонента-бемпедоевої кислоти одношарової таблетки FDC (партія №: 4759-S1-096)

Умова розчинення 50 мМ фосфатний буфер, pH 6,8, USP Apparatus-II, 50 об/хв, 900 мл		
Продукт Партія № Час (хв)	Бемпедоева кислота (180 мг) Еталонний продукт	Одношаровий продукт FDC Досліджуваний продукт
	N460335	4759-S1-096
% вивільнення лікарського засобу (бемпедоева кислота)		
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

5

Таблиця 55:

Профіль розчинення компонента-бемпедоевої кислоти в двошаровій таблетці FDC (партія №: 4759-S1-111)

Умова розчинення 50 мМ фосфатний буфер, pH 6,8, USP Apparatus-II, 50 об/хв, 900 мл		
Продукт Партія № Час (хв)	Бемпедоева кислота (180 мг) Еталонний продукт	Двошаровий продукт FDC Досліджуваний продукт
	N460335	4759-S1-111
% вивільнення лікарського засобу (бемпедоева кислота)		
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

Розчинення бемпедоевої кислоти в обох варіантах показало подібні профілі розчинення з еталонним продуктом в середовищі QC.

6.4 Дослідження стабільності

10 Для стабільного завантаження 30 таблеток упаковували в HDPE флакони розміром 30 см з поліефірною катушкою масою 1 г і сорбітовою фільтруючою коробкою масою 1 г. Пляшки закривали ковпачками CRC 28 мм.

6.4.1 Дані по стабільності одношарового варіанту FDC:

15 Дані по стабільності для одношарових таблеток наведені в таблиці 56.

Таблиця 56:

Дані про стабільність одношарових таблеток FDC (партія №: 4759-S1-096)

Сер. №	Дослідження	Початкове	Умова: 4(	I°/75 % RH
			ім	2М
01	Зовнішній вигляд	Таблетка білого кольору, овальної форми, вкрита плівковою оболонкою, з одного боку нанесено напис "000", а з іншого - "ABC»	Задовольняє	
02	Час розпаду (хв)	2-3 хвилини	3-4 хвилини	2-3 хвилини

Таблиця 56:

Дані про стабільність одношарових таблеток FDC (партія №: 4759-S1-096)

Сер. №	Дослідження		Початкове	Умова: 4(		I°/75 % RH
03	Міцність на роздавлювання (Н)		98-100	100-123	103-112	
04	Вміст води за KF (%маса/об.)		2,96	2,65	2,45	
03	Вміст	Езетиміб	103,2	104,0	104,9	
	основної речовини(%)	Бемпедоева кислота	103,9	100,0	100,0	
04	Домішки	Езетиміб				
		Циклічний простий ефір	ND	BLOQ	BLOQ	
		EZT 21 (кетодомішка)	BLOQ	BLOQ	0,09	
		Одиничні максимальні домішки, що неспециф ікуються	BLOQ	BLOQ	BLOQ	
		Загальний вміст домішок	BLOQ	BLOQ	0,09	
		Бемпедоева кислота				
	Домішка, що неспецифікується	ND	ND	0,06		
05	Розчинення	Час (хв)				
Для езетимиба:		10	81,5	85,8	71,1	
0,45 % SLS в 0,05 М		20	91,5	94,0	95,4	
ацетатному буфері, рН 4,5, USP		30	93,5	95,8	100,6	
Apparatus-II, 50 об/хв, 500 мл		45	94,4	96,8	102,1	
Для бемпедоевої		Час (хв)				
кислоти:		10	84,9	75,3	77,0	
		20	100,8	93,4	95,2	
50мм фосфатний буфер, рН 6,8, USP						
Сер. №	Дослідження		Початкове	Умова: 40°/75 % RH		
				1М	2М	
01	Зовнішній вигляд		Таблетка білого кольору, овальної форми, вкрита плівковою оболонкою, з одного боку нанесено напис "000", а з іншого - "ABC»	Задовольняє		
02	Час розпаду (хв)		2-3 хвилини	3-4 хвилини	2-3 хвилини	
03	Міцність на роздавлювання (Н)		98-100	100-123	103-112	
04	Вміст води за КР (%маса/об.)		2,96	2,65	2,45	
03	Вміст основної речовини(%)	Езетиміб	103,2	104,0	104,9	
		Бемпедоева кислота	103,9	100,0	100,0	

Таблиця 56:

Дані про стабільність одношарових таблеток FDC (партія №: 4759-S1-096)

Сер. №	Дослідження		Початкове	Умова: 4(	I°/75 % RH
04	Домішки	Езетиміб			
		Циклічний простий ефір	ND	BLOQ	BLOQ
		EZT21 (кетодомішка)	BLOQ	BLOQ	0,09
		Одиничні максимальні домішки, що неспецифікуються	BLOQ	BLOQ	BLOQ
		Загальний вміст домішок	BLOQ	BLOQ	0,09
		Бемпедоева кислота			
		Домішка, що неспецифікується	ND	ND	0,06
Аппара	tus-II, 50,900 мл	30	104,8	99,3	100,5
об/хв		45	106,5	102,2	104,1

BLOQ - нижче межі кількісного визначення <0,05 %, ND - не виявлено

Дані по стабільності для двошарової таблетки (двошаровий варіант FDC) наведені в таблиці 57. Висновок: усі фізико-хімічні параметри були визнані задовільними і порівнянними з вихідними через 2 місяці в умовах прискореної деградації. Було виявлено, що розчинення в середовищі QC можна порівняти (>90 % вивільнення за 30 хвилин). Менш ніж 0,1 % домішки, не специфікується, бемпедоевої кислоти утворювалося через 2 місяці в умовах прискореної деградації. Було встановлено, що профілювання домішок знаходиться в межах специфікації через 2 місяці в умовах прискореної деградації відповідно до ICH Q3B (R2) на основі максимальної добової дози.

Таблиця 57:

Дані про стабільність двошарової таблетки FDC (партія №: 4759-S1-111)

Сер. №	Дослідження		Початкове	Умова: 40° C/75 %	RH
				1M	2M
01	Зовнішній вигляд		Таблетка білого кольору, овальної форми, вкрита плівковою оболонкою, з одного боку нанесено напис "000", а з іншого - "ABC»	Задовольняє	
02	Час розпаду (хв)		4-5 хвилин	5-6 хвилин	2-5 хвилин
03	Міцність на роздавлювання (Н)		119-122	101-150	126-141N
04	Вміст води за KF (%маса/об.)		2,71	2,61	2,51
05	Вміст основної Речовини (%)	Езетиміб	99,1	101,8	103,2
		Бемпедоева кислота	102,5	97,5	97,1

Таблиця 57:

Дані про стабільність двошарової таблетки FDC (партія №: 4759-S1-111)

Сер. №	Дослідження		Початкове	Умова: 40° C/75 %	RH
				1M	2M
06	Домішки	Езетиміб			
		Циклічний простий ефір	ND	BLOQ	BLOQ
		EZT21 (кетодомішка)	BLOQ	BLOQ	0,09
		Одиничні максимальні домішки, що неспецифікуються	ND	BLOQ	BLOQ
		Загальний вміст домішок	BLOQ	BLOQ	0,09
		Бемпедоева кислота			
		Домішка, що неспецифікується	ND	ND	0,05
05	Розчинення	Час (хв)			
Для езетиміба:		10	96,1	91,8	93,7
0,45 % SLS в 0,05 М		20	101,0	99,1	98,6
ацетатному буфері, pH 4,5, USP Apparatus-II, 50 об/хв, 500 мл		30	101,7	100,4	99,4
		45	102,1	101,3	99,9
Для бемпедоевої кислоти:		Час (хв)			
		10	72,5	63,3	71,5
		20	93,2	88,4	88,2
50мМ фосфатний буфер, pH 6,8, USP Apparatus-II, 50 об/хв, 900 мл		30	99,1	97,5	94,0
		45	102,4	103,0	96,5

BLOQ - нижче межі кількісного визначення <0,05 %, ND - не виявлено

Перелік скорочень:

ACL	АТФ-цитрат-ліаза	MCC	Мікрокристалічна целюлоза
BCS	Система біофармацевтичної класифікації	мг	Міліграм
BLOQ	Нижче рівня кількісного визначення	хв	Хвилина
KOE	Колонієутворююча одиниця	мл	Мілілітр
CQA	Критична якісна ознака	MLT	Аналіз на мікробіологічну чистоту
CR	З функцією захисту від дітей	MM	Міліметр
CU	Однорідність складу	мМ	Мілімоль
DMF	Майстер-файл препарату	мПз	Міліпаскаль-секунда
DMSO	Диметилсульфоксид	Н	Ньютон
EZT	Езетиміб	ND	Не виявлено
FBP	Сушарка з псевдозрідженням шаром	NDA	Заявка на реєстрацію нового лікарського засобу
FDC	Комбінація у фіксованих дозах	NF	Національний формуляр
г/моль	Грам на моль	NMT	Не більше ніж
GMP	Гарна виробнича практика	PDR	Фармацевтичний звіт про розробку

Перелік скорочень:

HDPE	Поліетилен високої щільності	PEG	Поліетиленгліколь
HPC-L	Гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена	PI	Індекс чистоти
HPLC	Високоефективна рідинна хроматографія	PK	Фармакокінетика
HPMC год.	Гідроксипропілметилцелюлоза Години	PSD PVA	Розподіл частинок за розміром Полівініловий спирт
ICH	Міжнародна конференція по гармонізації	QbD	Якість при розробці, що закладається
IH	Власне виробництво	QL	Межа кількісного визначення
IID:	База даних по неактивним інгредієнтам	QTPP	Цільовий профіль якості продукту
LR	Негайне звільнення	RH	Відносна вологість
LDL-C	Холестерин ліпопротеїнов щільності	RLD	Еталонний лікарський засіб
RMG	Високошвидкісний змішувач-гранулятор	TAMC	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів
RPM	Оберти за хвилину	TYMC	Загальна кількість дріжджових і цвілевих грибів
SLS	Лаурилсульфат натрію	USP	Фармакопея Сполучених штатів америки
SSG	Натрія крохмаль гліколят	XRD	Рентгенівська дифракція

Приклад 5: Дослідження ETC 1002 для вирішення проблеми склеювання; лабораторні випробування

Таблиця 58:

Формула

Інгредієнти	4490-S1-024	4759-S1-058
	мг/одиниця	мг/одиниця
ETC 1002 (бемпедоева кислота)	180	180
Колоїдний діоксид кремнію	-	3
Моногідрат лактози	30	-
Целюлоза мікрокристалічна	56	31
Гідроксипропілцелюлоза	12	12
Натрію крохмаль гліколят	21	21
Гранули езетиміба	70	70
Колоїдний діоксид кремнію	1,5	1
Стеарат магнію	4,5	4
Загальна маса (мг)	375	342,0

5

Спосіб виробництва для формули I (4490-S1-024):

Всі інгредієнти в сухій суміші спільно просівали і гранулювали з розчином з'єднуючої речовини, і отримані гранули сушили в сушарці з псевдозрідженим шаром. Висушені гранули змішували з гранулами езетиміба разом з мікрокристалічною целюлозою, натрієм крохмаль

10

гліколятом і пластифікували. Потім гранули пресували в таблетки.

Спосіб виробництва для формули II (4759-S1-058):

ETC 1002 і колоїдний діоксид кремнію спільно просівали і змішували. Цю суміш потім додатково змішували з мікрокристалічною целюлозою і гранульованим розчином з'єднуючої речовини. Гранули висушували і просівали. Висушені гранули змішували з гранулами езетиміба

15

разом з мікрокристалічною целюлозою, натрієм крохмаль гліколятом і пластифікували. Потім гранули пресували в таблетки.

Таблиця 59:

Спостереження:

Прилипання	Спостереження	
	формула I	формула II
Пуансон	Прилипання спостерігалось на поверхні пуансона	Спостерігалось порівняно менше прилипання
Прилипання до поворотного пристрою	Прилипання було також відмічено на поворотному пристрої	
Логотип	На тисненнях ABC і 000 спостерігалось прилипання на кривій поверхні букв	

Висновок: Обробка поверхні ETC 1002 колоїдним діоксидом кремнію знижує прилипання, яке спостерігається при пресуванні з необробленими API.

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Гранульована композиція, яка містить бемпедоеву кислоту, змішану з колоїдним діоксидом кремнію.
- 10 2. Гранульована композиція за п. 1, яка додатково містить фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.
3. Гранульована композиція за п. 1 або 2, причому композиція характеризується об'ємною щільністю щонайменше 0,25 г/мл і не більше ніж 0,55 г/мл.
- 15 4. Гранульована композиція за одним з пп. 1-3, яка характеризується індексом Карра щонайменше 10 і не більше ніж 30.
5. Гранульована композиція за одним з пп. 1-4, в якій гранули композиції мають кут природного укусю щонайменше 20° і не більше ніж 45°.
6. Гранульована композиція за одним з пп. 1-5, в якій бемпедоева кислота присутня в кількості щонайменше 50 % і не більше ніж 95 % від загальної маси композиції.
- 20 7. Гранульована композиція за одним з пп. 1-6, яка додатково містить гідроксипропілцелюлозу (HPC-L).
8. Гранульована композиція за одним з пп. 1-7, яка додатково містить мікрокристалічну целюлозу.
9. Гранульована композиція за п. 8, в якій кількість HPC-L становить щонайменше 3 % і не
25 більше ніж 10 % від загальної маси складу; кількість бемпедоевої кислоти становить щонайменше 50 % і не більше ніж 95 % від загальної маси складу і кількість мікрокристалічної целюлози становить щонайменше 1 % і не більше ніж 20 % від загальної маси складу.
10. Фармацевтична композиція, яка містить бемпедоеву кислоту, змішану з колоїдним діоксидом кремнію, езетиміб, а також фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.
- 30 11. Фармацевтична композиція за п. 10, причому композиція містить щонайменше 40 % і не більше ніж 95 % бемпедоевої кислоти від загальної маси композиції і щонайменше 0,5 % і не більше ніж 20 % езетимібу від загальної маси композиції.
12. Фармацевтична композиція за п. 10 або 11, яка додатково містить одне або кілька з наступного: стеарат магнію, гідроксипропілцелюлоза (HPC-L), сполука піролідону, сахарид,
35 аніонна поверхнево-активна речовина, мікрокристалічна целюлоза і крохмаль.
13. Фармацевтична композиція за п. 10 або 11, яка додатково містить стеарат магнію, гідроксипропілцелюлозу (HPC-L), сполуку піролідону, сахарид, аніонну поверхнево-активну речовину, мікрокристалічну целюлозу і крохмаль.
14. Фармацевтична композиція за п. 12 або 13, в якій мікрокристалічна целюлоза, якщо вона
40 присутня, характеризується середнім розміром частинок щонайменше 100 мкм і вмістом води щонайменше 3 % і не більше ніж 5 % по масі мікрокристалічної целюлози.
15. Фармацевтична композиція за одним з пп. 12-14, в якій аніонна поверхнево-активна речовина, коли вона присутня, являє собою лаурилсульфат натрію.
16. Фармацевтична композиція за одним з пп. 12-15, в якій сполука піролідону, коли вона
45 присутня, являє собою повідон.
17. Фармацевтична композиція за одним з пп. 12-16, в якій сахарид, коли він присутній, являє собою моногідрат лактози.
18. Фармацевтична композиція за одним з пп. 12-17, в якій 1,03 мас. % від загальної кількості

стеарату магнію, коли він присутній, характеризується розміром частинок щонайменше 45 мкм і не більше ніж 150 мкм.

19. Фармацевтична композиція за одним з пп. 10-18, причому композиція знаходиться у формі таблетки і додатково містить покриття на основі полівінілового спирту (PVA), і причому покриття містить: полівініловий спирт (PVA), гліцеринмонокаприлокапрат типу 1, лаурилсульфат натрію, діоксид титану і тальк.

20. Фармацевтична композиція за одним з пп. 12-19, в якій кількість стеарату магнію становить від 1 до 10 мг, кількість гідроксипропілцелюлози (HPC-L) становить від 5 до 25 мг, кількість сполуки піролідону становить від 0,5 до 5 мг, кількість сахариду становить від 50 до 100 мг, кількість аніонної поверхнево-активної речовини становить від 0,5 до 5 мг, кількість мікрокристалічної целюлози становить від 25 до 100 мг, а кількість натрію крохмальгліколяту становить від 5 до 50 мг.

21. Фармацевтична композиція за одним з пп. 10-20, в якій кількість бемпедоевої кислоти становить від 80 до 250 мг; а кількість езетимібу становить від 5 до 25 мг.

22. Фармацевтична композиція за одним з пп. 10-20, в якій кількість бемпедоевої кислоти становить 180 мг, а кількість езетимібу становить 10 мг.

23. Спосіб гранулювання бемпедоевої кислоти, який передбачає: сухе змішування бемпедоевої кислоти з колоїдним діоксидом кремнію і фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною для отримання сухої суміші; роздільне змішування сполучного розчину, що містить HPC-L і колоїдний діоксид кремнію; змішування сухої суміші і сполучного розчину для отримання суміші; а також гранулювання суміші.

24. Спосіб за п. 23, який додатково передбачає застосування високошвидкісного змішувача для гранулювання суміші.

25. Спосіб за п. 23 або 24, який додатково передбачає сушіння суміші.

26. Спосіб за одним з пп. 23-25, який додатково передбачає подрібнення і спільне просіювання суміші.

27. Спосіб за одним з пп. 23-26, при якому сухе змішування проводять протягом щонайменше сорока п'яти хвилин.

28. Спосіб за п. 27, при якому сухе змішування проводять протягом не більше ніж двадцять чотири години.

29. Двошарова таблетка, що містить бемпедоеву кислоту і езетиміб, в якій перший шар містить: езетиміб, гранульований з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною; і в якій другий шар містить:

бемпедоеву кислоту, гранульовану зі змащувальною речовиною і фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, причому змащувальною речовиною є колоїдний діоксид кремнію.

30. Двошарова таблетка за п. 29, в якій бемпедоева кислота становить щонайменше 20 % і не більше ніж 64 % від загальної маси таблетки, а езетиміб становить щонайменше 1 % і не більше ніж 7 % від загальної маси таблетки.

31. Двошарова таблетка за п. 29 або 30, в якій перший шар становить щонайменше 0,1 % і не більше ніж 23 % від загальної маси таблетки, а другий шар становить щонайменше 0,1 % і не більше ніж 74 % від загальної маси таблетки.

32. Двошарова таблетка за одним з пп. 29-31, в якій стираність таблетки становить щонайменше 0,01 % і не більше ніж 0,1 %.

33. Спосіб виготовлення одношарової таблетки, що містить гранули езетимібу і гранули бемпедоевої кислоти, причому спосіб передбачає:

змішування бемпедоевої кислоти з колоїдним діоксидом кремнію для отримання сухої суміші;

гранулювання сухої суміші сполучним розчином, що містить HPC-L і колоїдний діоксид кремнію, для отримання гранул бемпедоевої кислоти;

гранулювання композиції, що містить езетиміб, для отримання гранул езетимібу;

змішування гранул езетимібу і гранул бемпедоевої кислоти разом для отримання гранульованої суміші;

пресування гранульованої суміші в моношарову таблетку; та

покриття моношарової таблетки.

34. Спосіб за п. 33, який додатково передбачає сушіння таблеток.

35. Спосіб за п. 33 або 34, при якому покриття містить один або декілька з наступних компонентів: PVA, гліцеринмонокаприлокапрат типу 1, лаурилсульфат натрію, діоксид титану і тальк.

36. Спосіб за одним з пп. 33-35, при якому покриття містить кожен з таких компонентів: PVA, гліцеринмонокаприлокапрат типу 1, лаурилсульфат натрію, діоксид титану і тальк.

37. Спосіб виготовлення двошарової таблетки, що містить гранули езетимібу і гранули

бемпедоевої кислоти, причому спосіб передбачає:

змішування бемпедоевої кислоти з колоїдним діоксидом кремнію для отримання сухої суміші;
гранулювання сухої суміші сполучним розчином, що містить HPC-L і колоїдний діоксид кремнію,
для отримання гранул бемпедоевої кислоти;

5 гранулювання композиції, що містить езетиміб, для отримання гранул езетимібу;

змішування гранул езетимібу з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною;

змішування гранул бемпедоевої кислоти з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною;
пресування сумішей езетимібу і бемпедоевої кислоти в двошарову таблетку, яка містить два (2)
окремі шари; та

10 покриття двошарової таблетки.

38. Спосіб за п. 37, який додатково передбачає сушіння таблеток.

39. Спосіб за п. 37 або 38, при якому композиція бемпедоевої кислоти додатково включає в себе стеарилфумарат натрію та/або стеарат магнію.

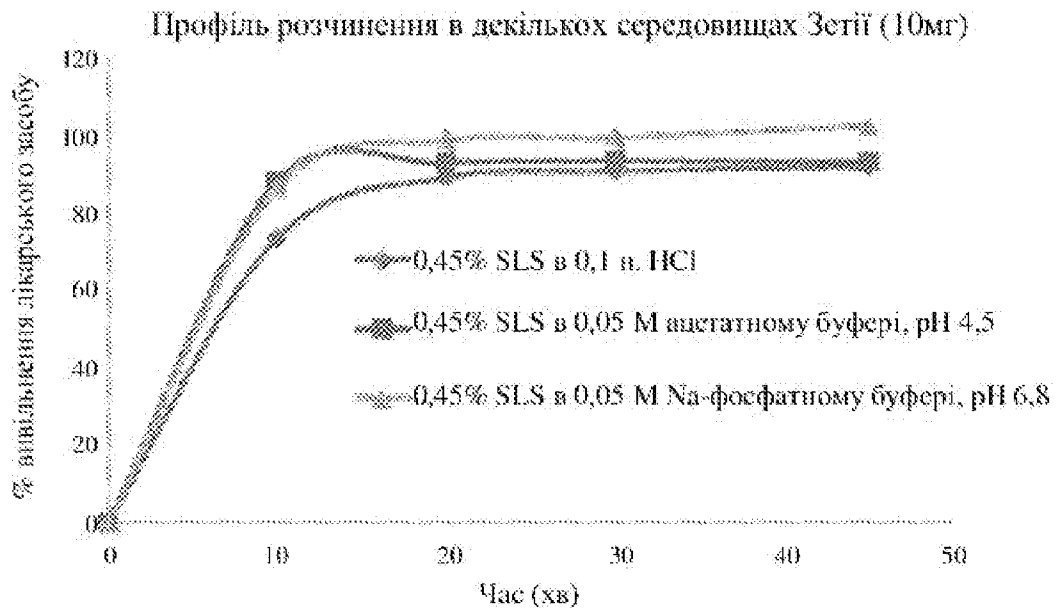
40. Спосіб за одним з пп. 37-39, при якому композиція езетимібу включає в себе аніонну
15 поверхнево-активну речовину.

41. Набір, що містить одну або кілька гранульованих композицій або фармацевтичних
композицій або одну або кілька таблеток за одним з вищевказаних пунктів та інструкції з
застосування.

42. Набір за п. 41, в якому в інструкції з застосування наведено спосіб або наведені вказівки для
20 змішування однієї або декількох гранульованих композицій або фармацевтичних композицій,
або однієї або декількох таблеток з однією або декількома композиціями.

43. Спосіб зниження рівня холестерину ЛПНЩ у суб'єкта, що потребує цього, який передбачає
введення суб'єкту гранульованої композиції за будь-яким з пп. 1-9, фармацевтичної композиції
за будь-яким з пп. 10-22 або двошарової таблетки за будь-яким з пп. 29-32.

25 44. Спосіб за п. 43, при якому фармацевтична композиція містить 180 мг бемпедоевої кислоти і
10 мг езетимібу.



Фіг. 1

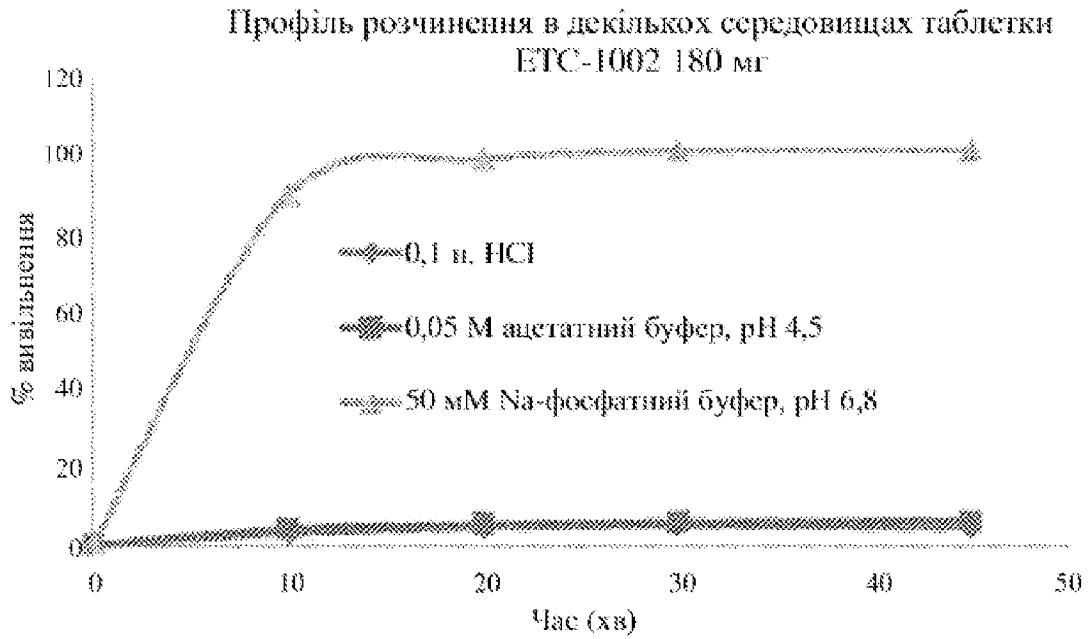


Fig. 2

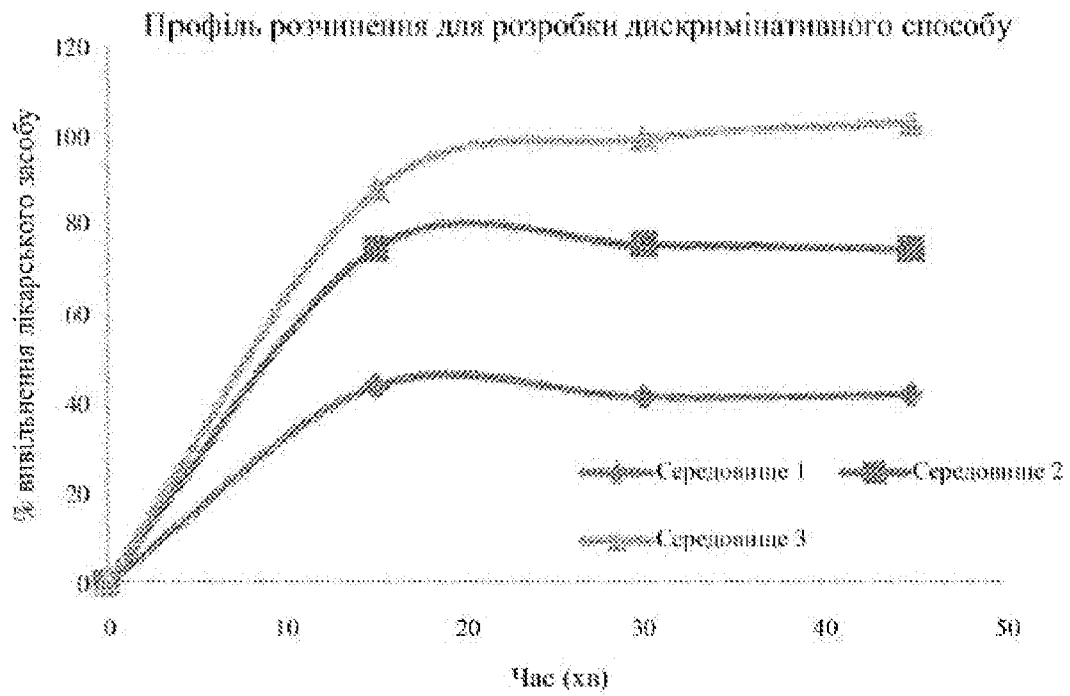
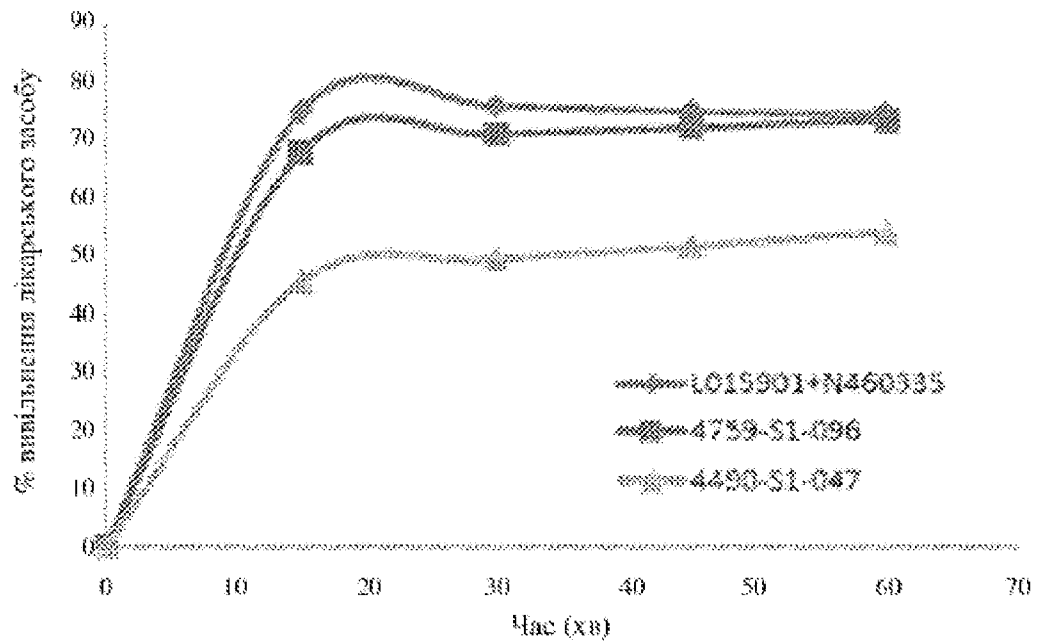


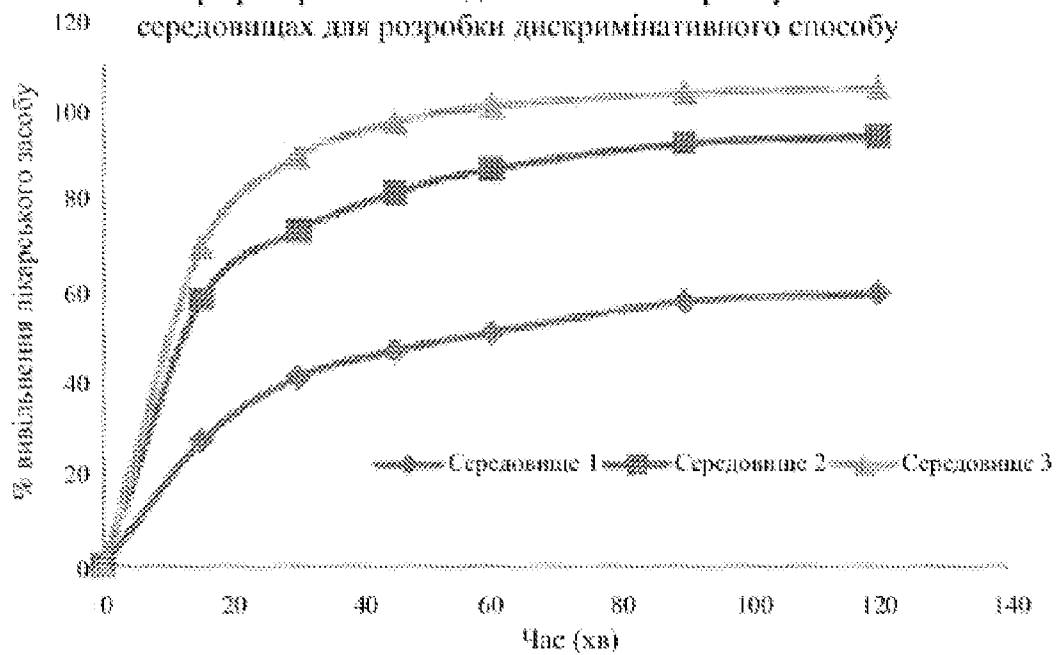
Fig. 3

Профіль розчинення для еталонного продукту і продукту FDC

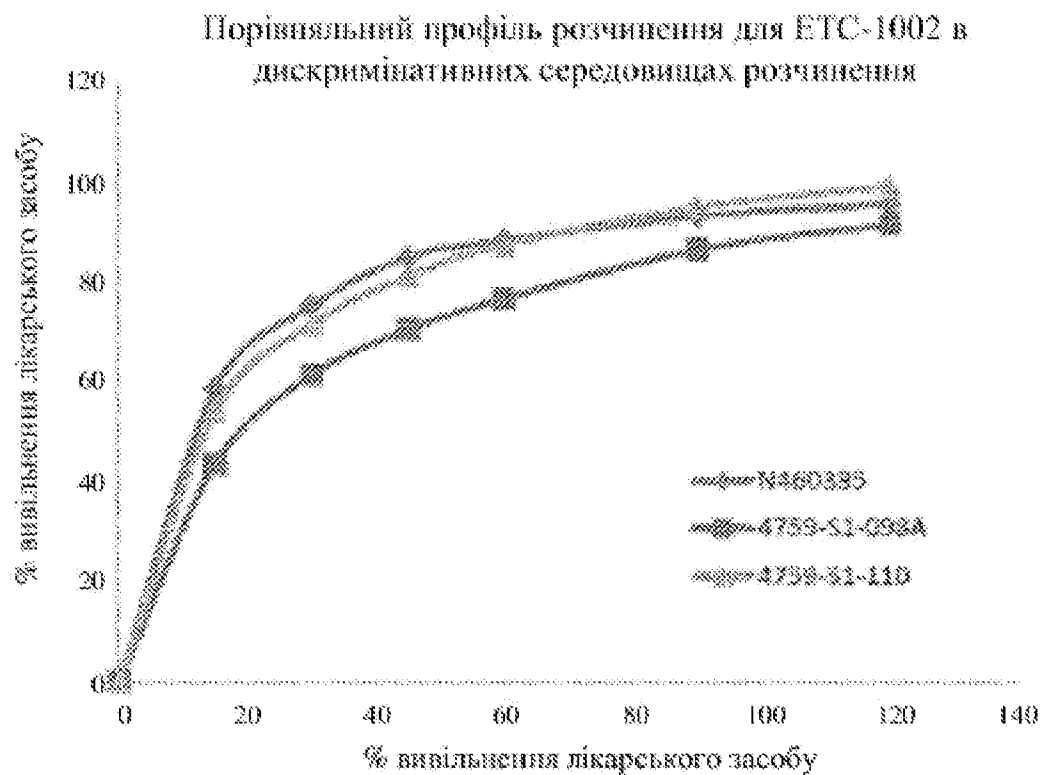


Фіг. 4

Профіль розчинення для ETC-1002 в трьох різних середовищах для розробки дискримінативного способу



Фіг. 5



Фіг. 6

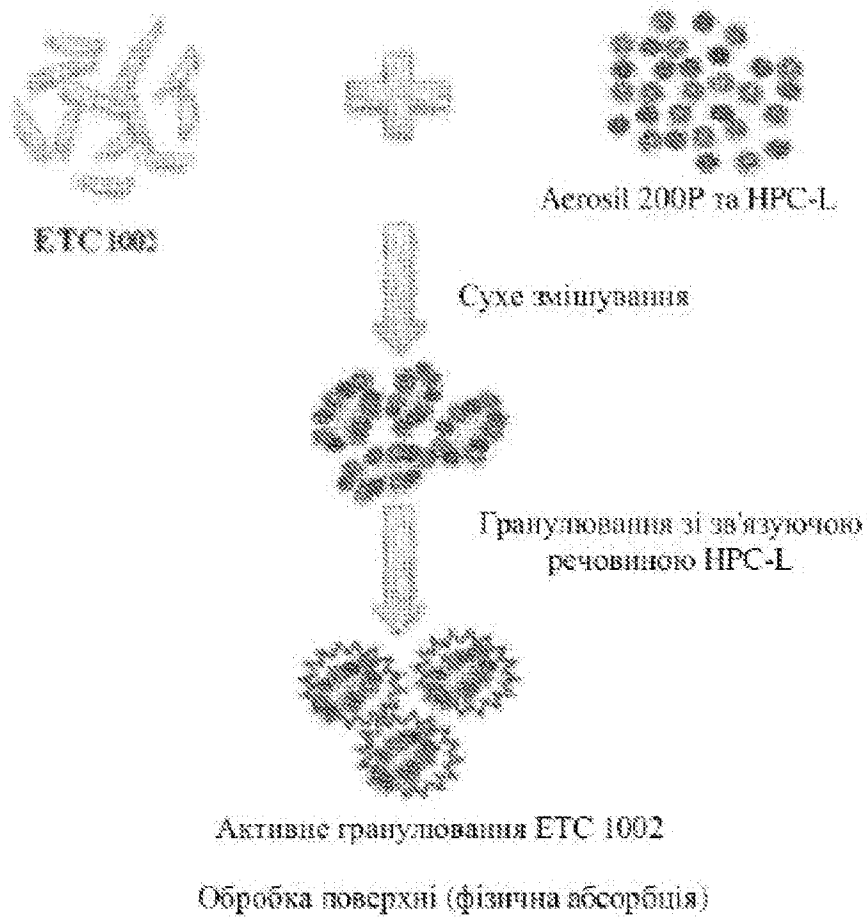


Fig. 7

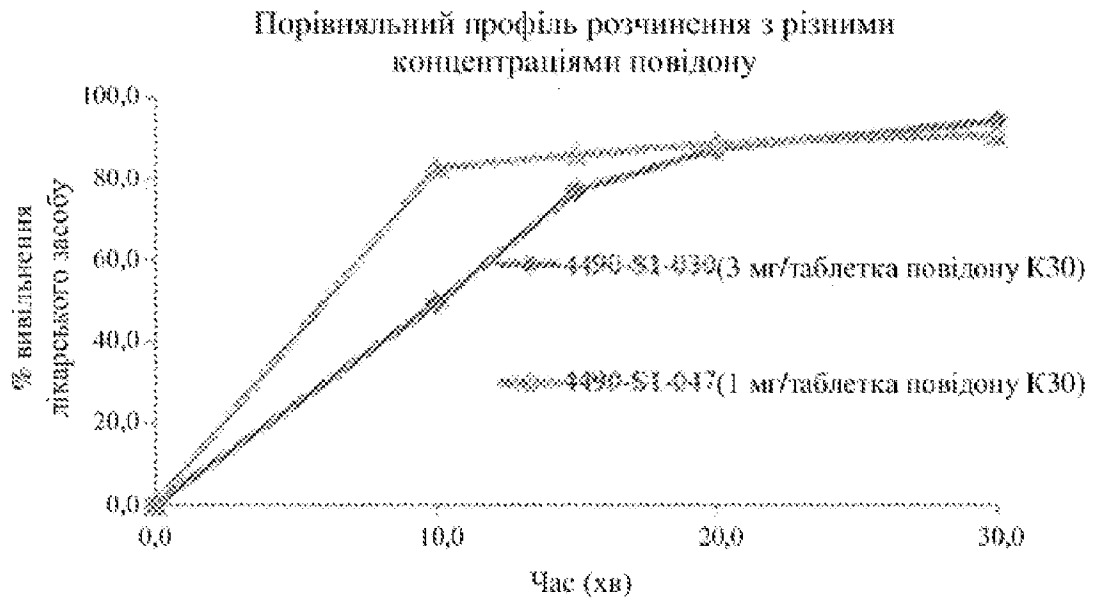


Fig. 8

Порівняльний профіль розчинення в
дискримінативних середовищах

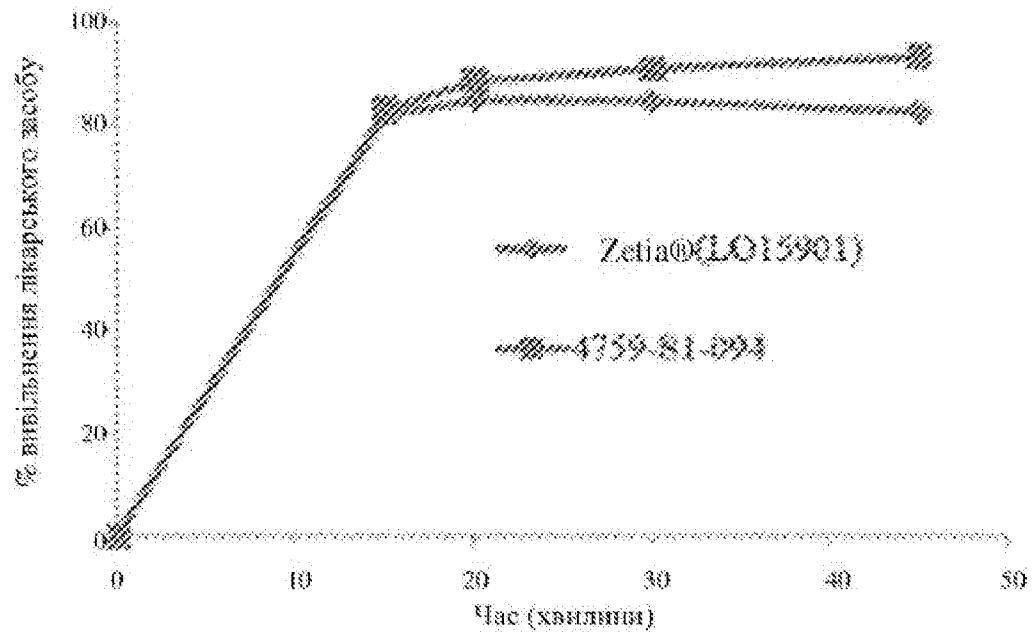


Fig. 9

Порівняльний профіль розчинення езетиміба з Зетією

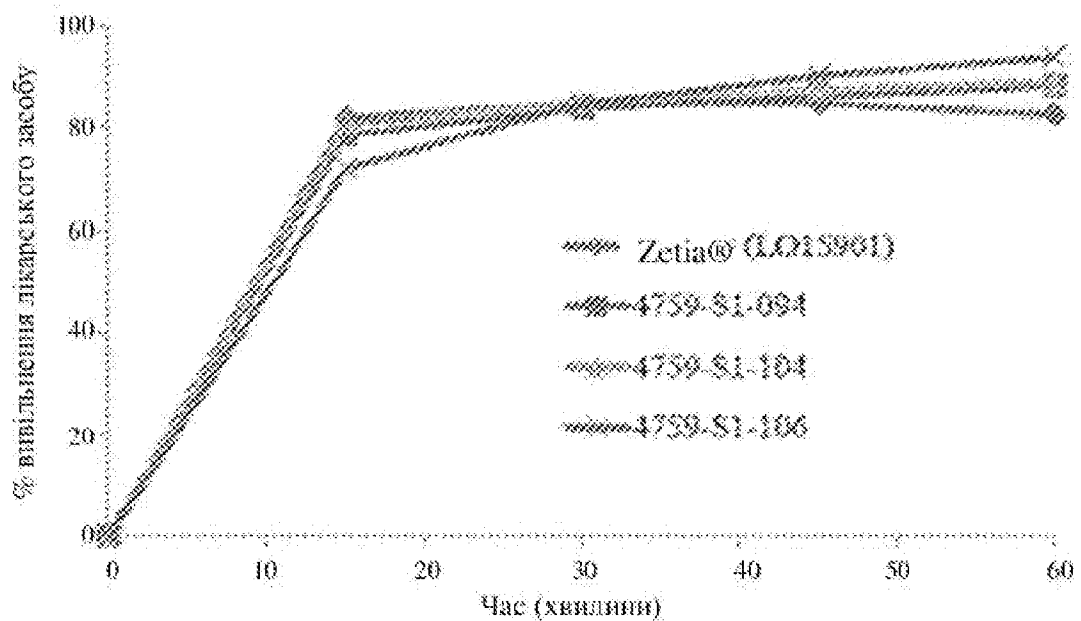
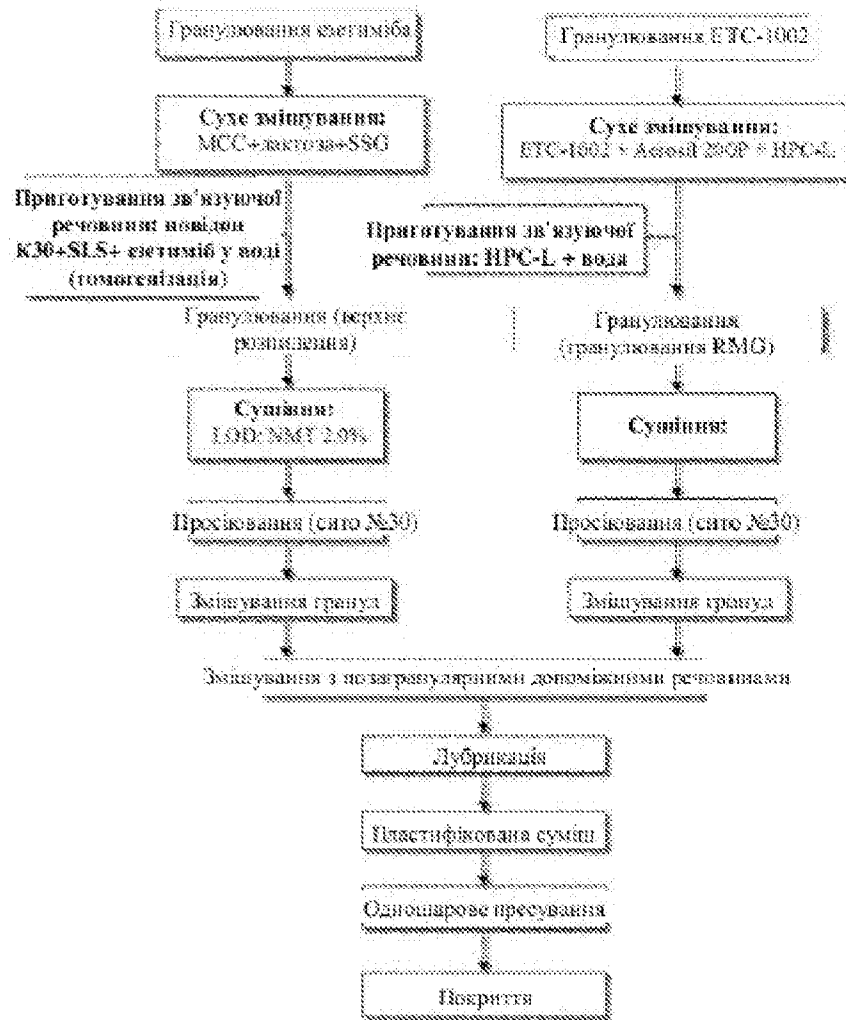
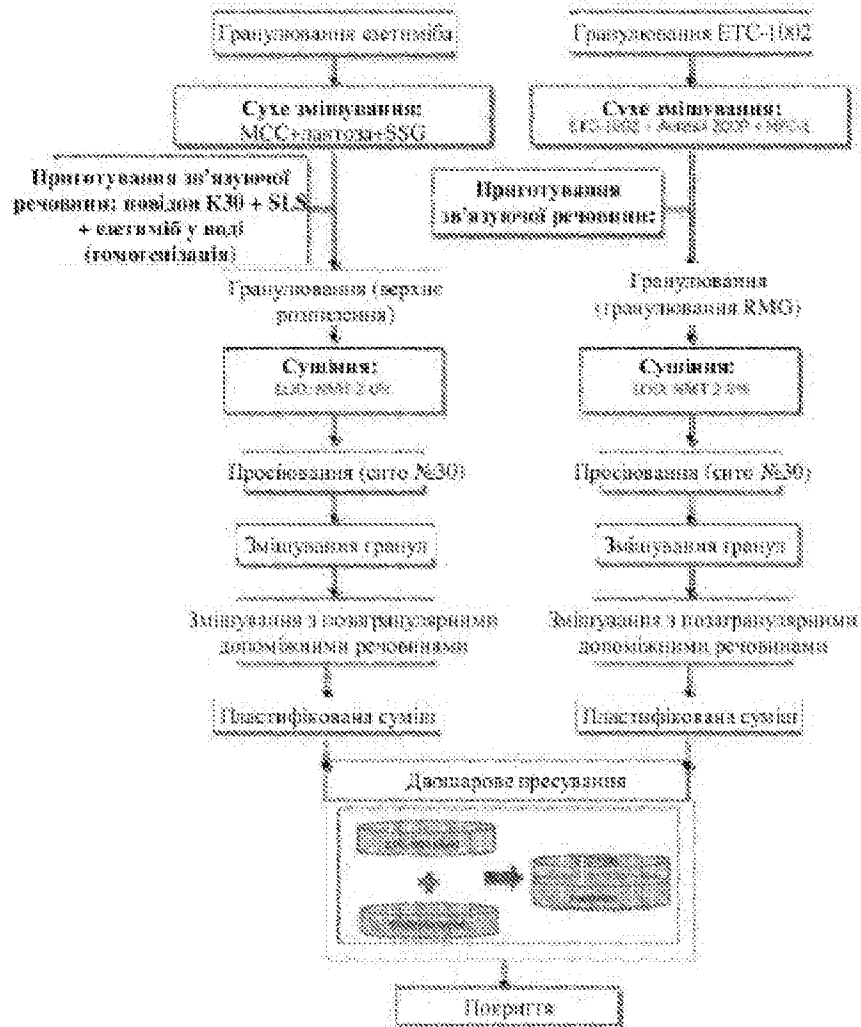


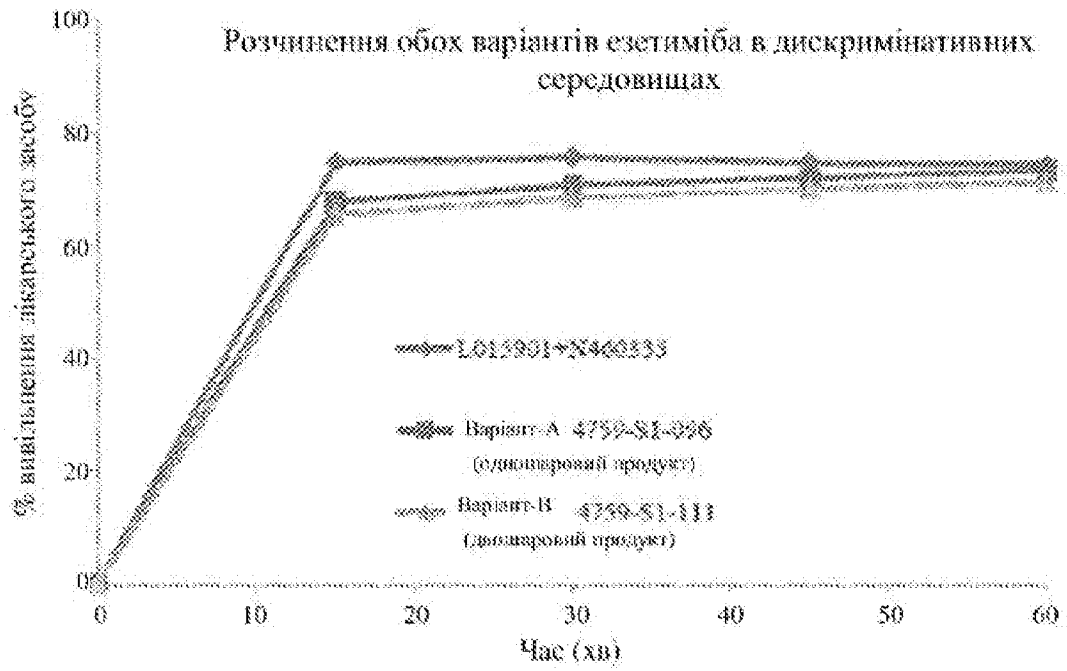
Fig. 10



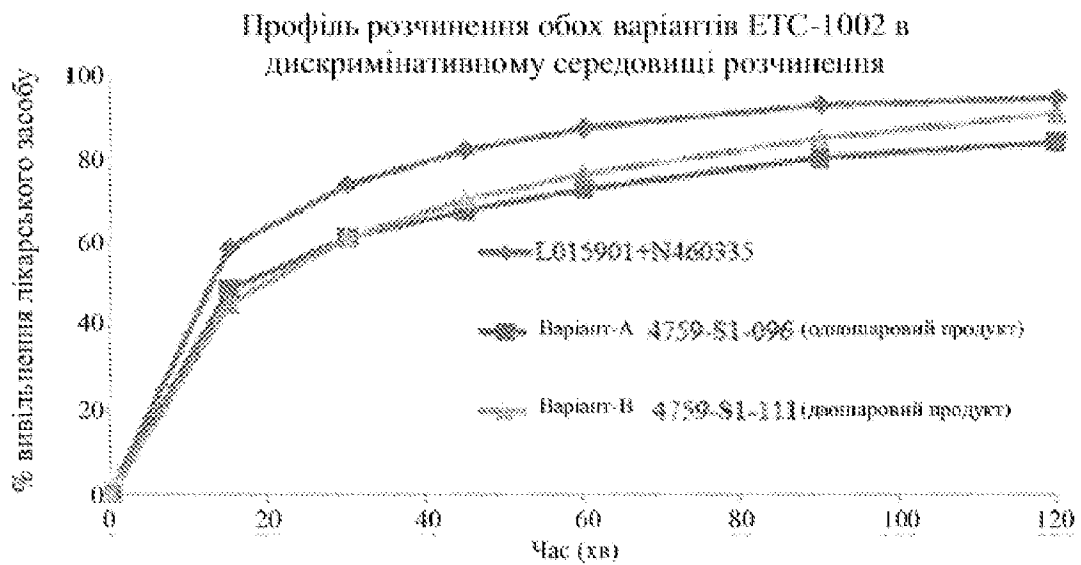
Фіг. 11



Фіг. 12

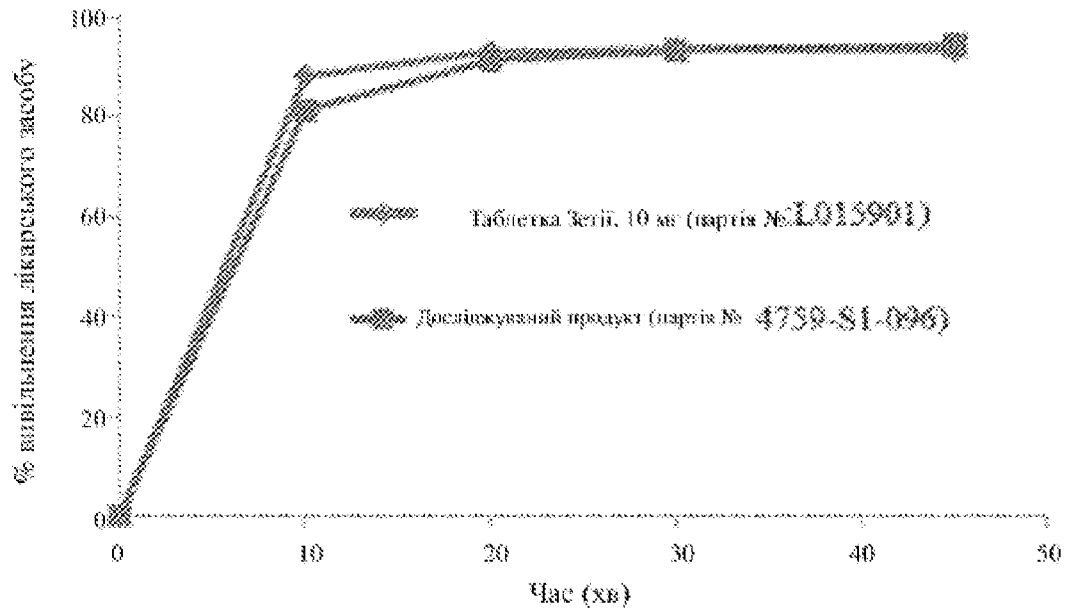


Фіг. 13



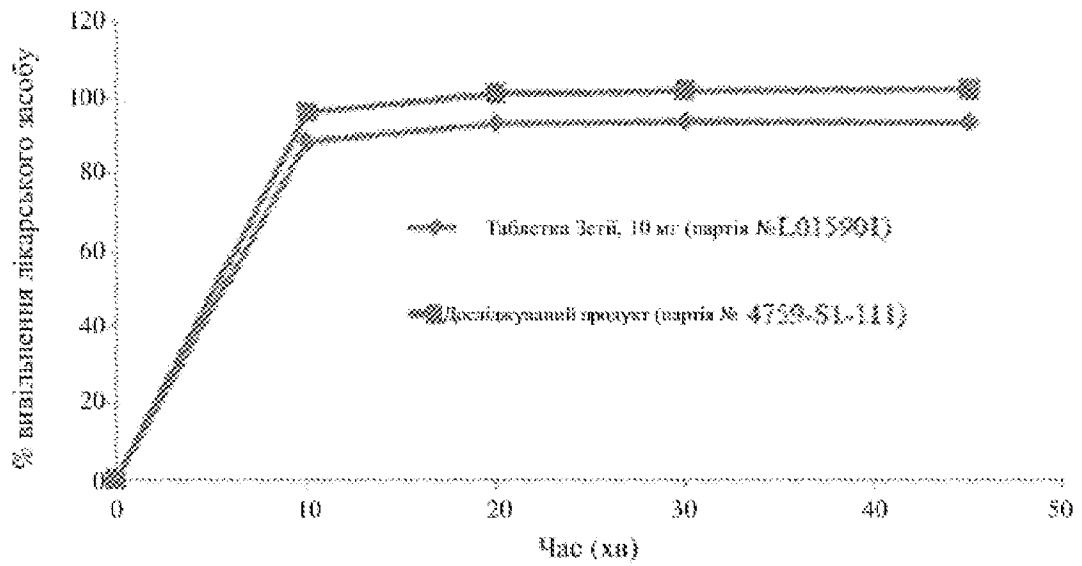
Фіг. 14

Порівняльний % вивільнення лікарського засобу езетиміба

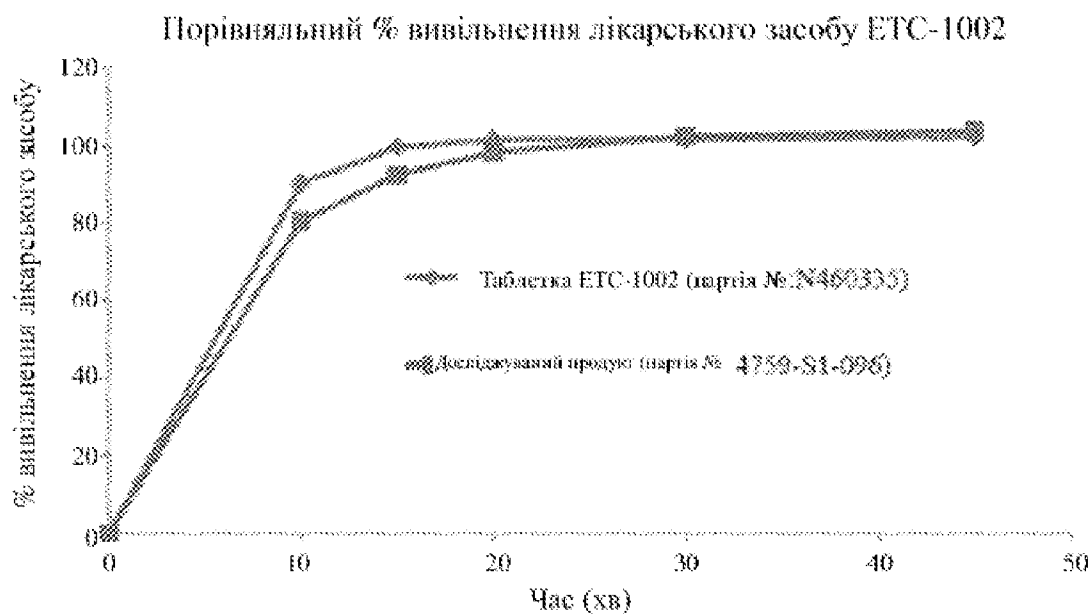


Фіг. 15

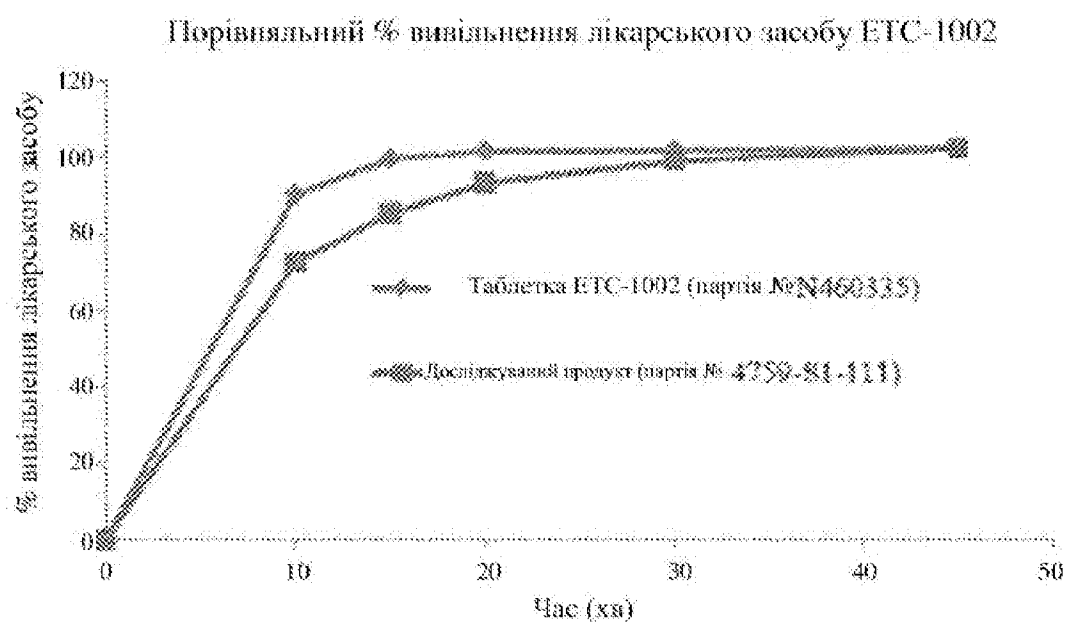
Порівняльний % вивільнення лікарського засобу езетиміба



Фіг. 16



Фіг. 17



Фіг. 18