

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

## 2016-538

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

*A61K 31/505* (2006.01)  
*A61K 31/397* (2006.01)  
*A61K 9/24* (2006.01)  
*A61K 9/26* (2006.01)  
*A61K 9/44* (2006.01)  
*A61K 9/36* (2006.01)  
*A61K 9/32* (2006.01)

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

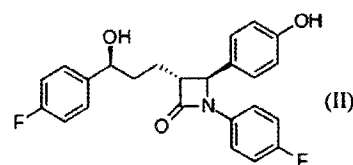
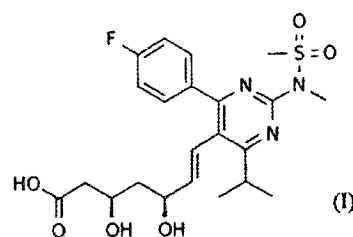
(22) Přihlášeno: **05.09.2016**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.03.2018**  
(Věstník č. 11/2018)

(71) Přihlašovatel:  
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

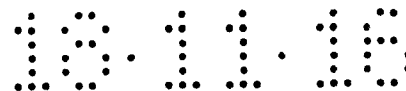
(72) Původce:  
Alena Prokopová, Praha 10, CZ  
Jaroslava Svobodová, Křenice, CZ  
Ondřej Dammer, Hostivice, CZ  
Petr Mikeš, Praha 9, CZ

(74) Zástupce:  
Rott, Růžička & Guttman  
Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.  
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2



(54) Název přihlášky vynálezu:  
**Farmaceutická kompozice obsahující dvě  
rozdílné účinné látky**

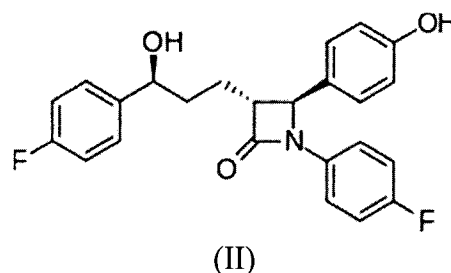
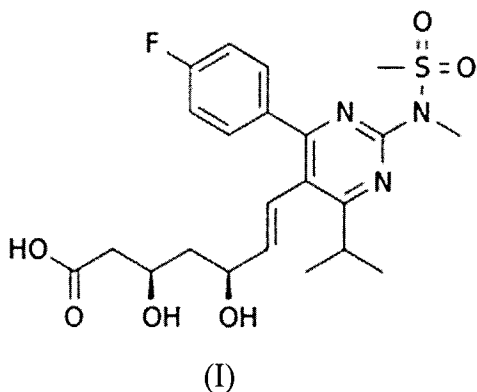
(57) Anotace:  
Řešení se týká dvouvrstvé tablety obsahující dvě  
rozdílné účinné látky rosuvastatin vzorce I,  
chemicky (3*R*,5*S*,6*E*)-7-[4-(4-fluorofenyl)-2-(*N*-  
methylmethansulfonamido)-6-(propan-2-  
yl)pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enová  
kyselina nebo její farmaceuticky přijatelné soli a  
ezetimib vzorce II, chemicky (3*R*,4*S*)-1-(4-  
fluorofenyl)-3-[(3*R*,4*S*)-1-(4-fluorofenyl)-3-[(3*S*)-  
3-(4-fluorofenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-  
hydroxyfenyl)azetidin-2-on nebo jeho  
farmaceuticky přijatelné soli a vhodné  
farmaceuticky přijatelné pomocné látky a dále se  
týká tvaru dvouvrstvé tablety. Kompozice má  
vynikající vlastnosti jak z hlediska fyzikálních  
vlastností, tak pokud se týká rychlosti uvolňování  
účinných látek nebo stability produktu.



## Farmaceutická kompozice obsahující dvě rozdílné účinné látky

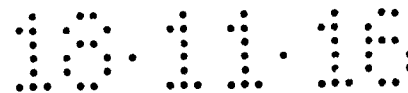
### Oblast techniky

Předmětem vynálezu je dvouvrstvá tableta obsahující účinné látky rosuvastatin vzorce I, chemicky (3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorofenyl)-2-(N-methylmethansulfonamido)-6-(propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enová kyselina nebo její farmaceuticky přijatelné soli a ezetimib vzorce II, chemicky (3R,4S)-1-(4-fluorofenyl)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyfenyl)azetidín-2-on nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a vhodné farmaceuticky přijatelné pomocné látky, tvar dvouvrstvé tablety a způsob její výroby. Kompozice má vynikající vlastnosti jak z hlediska fyzikálních vlastností, tak pokud se týká rychlosti uvolňování účinné látky nebo stability produktu.



### Dosavadní stav techniky

Rosuvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, je jeden z inhibitorů HMG-CoA reductázy, které inhibují syntézu cholesterolu při léčbě dyslipidemie. *Crestor*<sup>®</sup> tablety (vápenné soli rosuvastatinu vyvinuté v AstraZeneca), zahrnující rosuvastatin jako hlavní složku byly v tuzemsku i v zahraničí široce využívány k léčbě dyslipidémie a potíží s ní spojených. Výzkum vykazoval zejména výborný vliv rosuvastatinu na snížení hladiny LDL cholesterolu v krvi a zvýšení hladiny příznivého HDL cholesterolu v těle, ve srovnání účinků atorvastatinu nebo simvastatinu, který je komerčně dostupný jako léčivo se stejným mechanismem účinku, jako rosuvastatin. V důsledku toho roste zájem o formulaci rosuvastatinu.

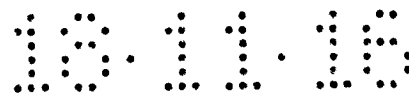


Ezetimib (*Ezetrol*® tablety, Merck & Co.) je selektivní inhibitor absorpce cholesterolu. Inhibitory HMG-CoA reduktázy se obvykle používají v kombinaci s léčebným prostředkem dyslipidemie pro zvýšení terapeutického účinku, jelikož mají oproti inhibitorům HMG-CoA reduktázy jiný mechanismus účinku. Vzhledem k dobrým lékovým interakcím mezi inhibitorem HMG-CoA reduktázy a ezetimibu jako léčiva inhibujícího reabsorpci cholesterolu v tenkém střevě je kompozitní formulace těchto dvou složek mezi kombinacemi aktivně studována.

Podle mnoha výzkumů kombinovaná léčba ezetimibem a rosuvastatinem rovněž vykazuje výborné farmaceutické účinky. *Rosuzet*® kompozitní balíček, obsahující *Ezetrol*® (ezetimib) i tablety MSD rosuvastatinu, byl vyvinut společností Merck & Co. pro léčbu primární hypercholesterolémie. *Viazet*® tvrdé tobolky, obsahující ezetimib a zinečnatou sůl rosuvastatinu, byl vyvinut společností EGIS Pharmaceuticals PLC pro léčbu primární hypercholesterolémie. Za účelem přípravy formulace ve formě tablet s efektivní fixní dávkou, je nezbytné zajistit vysokou biologickou dostupnost aktivních látek. Vzor rozpouštění aktivních látek pevné formy pro orální podání je úzce spojené s biologickou dostupností formulace, přičemž vysoký stupeň rozpouštění je založen na vysoké biologické dostupnosti.

Z dosavadního stavu techniky je zřejmé, že Merck & Co. ve své patentové přihlášce **WO2002058732** týkající se kompozic a terapeutických kombinací receptoru aktivovaného proliferátory peroxizomů (PPAR) a inhibitoru/ů absorpce sterolů, popisují formulaci ezetimibu obsahující stearát hořečnatý v množství 1 hmotn. %. Příklady dvouvrstvé kompozice obsahující ezetimib spolu s rosuvastatinem nejsou uvedeny.

**WO2009024889** (Ranbaxy Laboratories) se týká obecných kombinací inhibitorů HMG-CoA reduktázy s ezetimibem a řeší problém degradace ezetimibu v přítomnosti solí alkalických kovů jako aditiva. Tento problém byl vyřešen přidavkem kovů alkalických zemin místo solí alkalických kovů. Předkládá se myšlenka týkající se dvouvrstvých tablet, tobolek a dalších, ačkoli příslušné příklady nejsou uvedeny. Jediným příkladem je mono-vrstevná potažená tableta obsahující kompozici ezetimibu a rosuvastatinu a pomocné látky, mimo jiné hydrogenfosforečnan vápenatý, připravená smícháním granulátu ezetimibu a rosuvastatinu. Dvouvrstvá formulace by tak mohla upustit od použití takového fosfátu.



**WO2009074286** (Ratiopharm) se týká nových formulací obsahujících ezetimib samotný jako aktivní látku. Zde popsaná specifická kompozice obsahuje 0,5 až 1 hmotn. % mazadla a distribuce velikosti částic ezetimibu při  $d_{(0,9)}$  je 5 až 80  $\mu\text{m}$  a specifický povrch je výhodně menší než  $5\text{m}^2.\text{g}^{-1}$ . Příklady dvouvrstvé kompozice obsahujících ezetimib spolu s rosuvastatinem zde nejsou uvedeny.

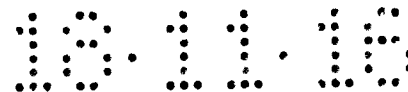
**WO2011012912** (Egis Pharmaceuticals) zveřejňuje způsob pro výrobu granulátu obsahujícího mikrokrytalický ezetimib používaného pro farmaceutické kompozice, kde je ezetimib rozpuštěn, vysrážen s vodou a vzniklé granule jsou získány sprejovou suspenzí na pomocné látky. Příklady dvouvrstvé kompozice obsahující ezetimib společně s rosuvastatinem zde nejsou uvedeny.

**WO2011019326** (Bilgic Mahmut) se týká způsobu přípravy farmaceutické kompozice obsahující ezetimib a rosuvastatin. Uvedený proces zahrnuje rozpuštění ezetimibu a přípravu ezetimibu vlhkou granulací. Příklady takových formulací zahrnují pouze jednovrstvé kompozice obsahující pomocné látky, mimo jiné fosfát a mikrokrytalickou celulózu. Příklady dvouvrstvých kompozic obsahujících ezetimib spolu s rosuvastatinem zde nejsou uvedeny.

**WO2011139256** (Bilgic Mahmut) popisuje formulace rosuvastatinu používané při léčbě hyperlipidémie, které zahrnují fosfátovou sůl jako stabilizátor. Dihydrát dikalcium fosfátu je zmíněn, a ve formulacích rosuvastatinu použit jako fosfátový stabilizátor. Příklady dvouvrstvých kompozic obsahujících ezetimib společně s rosuvastatinem zde nejsou uvedeny.

**WO2012064307** (Belgic Mahmut) popisuje formy rosuvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, kde distribuce velikosti částic rosuvastatinu při  $d_{(0,90)}$  je hrubší, než 100  $\mu\text{m}$ . Složení obsahující výše zmíněné látky může být také použito jako fáze dvouvrstvých tablet. Příhláška dále popisuje jeden příklad dvouvrstvé tablety obsahující aktivní složky rosuvastatin a ezetimib. Granulát ezetimibu je připraven rozpuštěním ezetimibu v rozpouštědle. Složení dvouvrstvé tablety není dostatečně popsáno, aby mohlo být připraveno odborníkem v oboru.

**WO2013066279** (Bilgic Mahmut) přibližuje příklady farmaceutických formulací obsahujících ezetimib a/nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl s druhou aktivní látkou, kde velikost částic



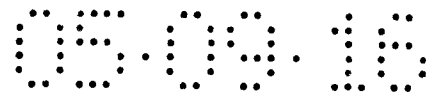
ezetimibu je mezi 10 a 50  $\mu\text{m}$ . Kompozice složená z výše uvedených látek může být také použita jako fáze na dvouvrstvé tablety. Příhláška dále přibližuje dvouvrstvé tablety obsahující aktivní látky rosuvastatin a ezetimib. Příhláška nicméně neposkytuje žádná data týkající se rozpouštění a stability, a ani kompozice nejsou popsány dostatečně, aby mohly být připraveny odborníkem v daném oboru.

**WO2013166117** (Althera Life Sciences) popisuje příklady pevných lékových forem obsahujících kombinace ezetimibu a rosuvastatinu v jedné tabletě, u které se očekává, že plocha pod křivkou (AUC, area under the curve) bude stejná, jako u dvou individuálně orálně užitých aktivních látek. Tato patentová aplikace řeší problém degradace rosuvastatinu přidáním základního prostředí, zejména je zmíněno přidání fosforečnanu vápenatého. V příkladu formulace není specifikován obsah stearátu hořečnatého, ale v popisu je zmíněno, že ve vrstvě ezetimibu je obsah stearátu hořečnatého 0,2 až 5 hm. %. Způsob přípravy vrstvy ezetimibu je velmi složitý, a tím i cenově náročný: dva kroky z pěti vyžadují použití rozpouštědel (organických rozpouštědel a vody, v uvedeném pořadí), každý z nich je následován energeticky náročným sušením. Kromě toho, navrhovaná "montáž" roztoku ezetimibu na laktózový povrch za velmi omezujících a specifických podmínek činí navrhovaný proces neefektivní a nerobustní.

**WO2015044698** (Egis Pharmaceuticals) popisuje příklady farmaceutických kompozic obsahujících ezetimib a rosuvastatin, ve kterých je minimalizována interakce mezi jednotlivými aktivními látkami. Řešením tohoto problému je kapsle obsahující tabletu se zinečnatou solí rosuvastatinu (2:1) a tabletu obsahující ezetimib. Obsah stearátu hořečnatého v ezetimibu je 0,9 hm. %.

**WO2015102400** (HANMI Pharm. Co.) popisuje příklady kompozic ezetimibu a rosuvastatinu ve formě jednovrstvých nebo dvouvrstvých tablet nebo kapslí. Jediným příkladem dvouvrstvé tablety je kompozice obsahující ezetimib a rosuvastatin, kde část kompozice ezetimibu zahrnuje stearát hořečnatý o koncentraci 1,3 hm. %.

**WO2015199356** (HANMI Pharm. Co.) se týká kompozitní formulace zahrnující ezetimib a rosuvastatin se zlepšenou rychlostí rozpouštění a rychlostí aktivních složek. Hlavní vynález obsahuje kritické množství organického rozpouštědla pro přípravu mokrého granulátu ezetimibu.



Předmětem předkládaného vynálezu je příprava dvouvrstvé tablety obsahující jako účinné látky rosuvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a ezetimib nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, která bude stabilní i bez použití bazických stabilizačních pomocných látek, která bude zároveň mít vyhovující disoluční profily obou účinných látek a při jejíž průmyslové výrobě nebude problém s robustností procesu a s jednotností obsahu účinných látek v jednotlivých vrstvách

### **Podstata vynálezu**

Vynález se týká stabilní farmaceutické kompozice obsahující jako účinné látky rosuvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a ezetimib nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, přičemž farmaceutická kompozice podle vynálezu je ve formě dvouvrstvé tablety, kde každá vrstva tablety obsahuje pouze jednu z těchto účinných látek.

Předmětem vynálezu je dvouvrstvá perorální tableta, která má kruhový půdorys o průměru  $D$  a výšce  $h$  a kde poměr  $D:h$  je od 1,50 : 1,00 do 2,50 : 1,00, s výhodou od 1,70 : 1,00 do 2,46 : 1,00. Předmětem vynálezu je také způsob výroby takové dvouvrstvé tablety.

### **Seznam obrázků na výkresech**

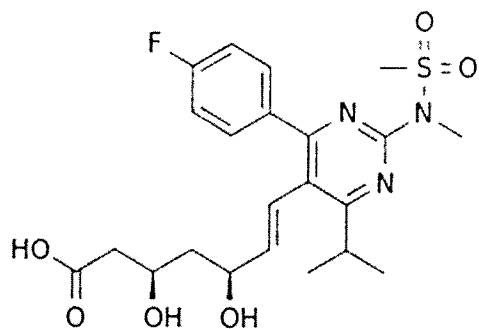
Obr. 1: Schematické znázornění tablety s kruhovým půdorysem o výšce  $h$  a průměru  $D$

Obr. 2: Schematické znázornění kruhového půdorysu tablety o průměru  $D$

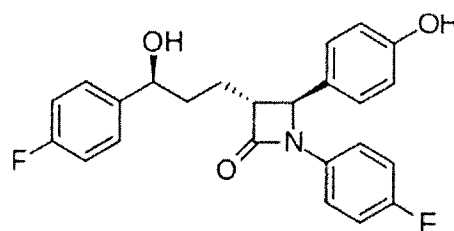
Obr. 3: Schematické znázornění tablety ve tvaru oblong o rozměrech  $A \times B$  a výšce  $h$

### **Podrobný popis vynálezu**

Předmětem vynálezu je farmaceutická kompozice obsahující rosuvastatin vzorce **I**, chemicky (3*R*,5*S*,6*E*)-7-[4-(4-fluorofenyl)-2-(*N*-methylmethanesulfonamido)-6-(propan-2-yl)-pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enová kyselina nebo její farmaceuticky přijatelné soli a ezetimib vzorce **II**, chemicky (3*R*,4*S*)-1-(4-fluorofenyl)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyfenyl)azetidín-2-on nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a vhodné farmaceuticky přijatelné pomocné látky, vyznačující se tím, že je ve formě dvouvrstvé tablety s jednou vrstvou ezetimibu a jednou vrstvou rosuvastatinu.



(I)

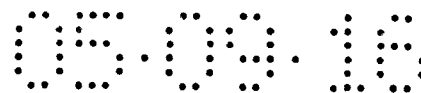


(II)

Výhodou dvouvrstvé tablety je oddělení jednotlivých účinných látek, čímž se zamezí jejich interakci, ale také to umožní každou vrstvu tablety nezávisle přizpůsobit specifickým fyzikálně-chemickým vlastnostem jednotlivých účinných látek. Tímto způsobem tedy lze zajistit nezávislé a volné uvolňování ezetimibu a rosuvastatinu z jednotlivých vrstev tablety.

Při vývoji dvouvrstvé tablety obsahující jako účinné látky rosuvastatin a ezetimib byl pozorován problém při výrobě, kdy docházelo k lámání, respektive k rozdrčení vrstev tablet, nebo se naopak velký podíl tablet při další zpracování rozpadal na jednotlivé vrstvy. Byl zde také problém s variabilitou průměrných obsahů účinných látek v jednotlivých vrstvách a s obsahovou stejnoměrností tak, jak jsou definované v Evropském lékopisu. Jak je demonstrováno příklady, tento problém byl pozorován u tablet s tvarem oblong (tj. s oválným půdorysem, obrázek 3) a neočekávaně byl vyřešen, když byl tvar tablet změněn na tablety s kruhovým půdorysem (obrázek 1 a 2). Výhodnou se také ukázala úprava hmotnostního poměru mezi vrstvou ezetimibu a vrstvou rosuvastatinu na hodnotu v rozmezí 1:2 až 2:1 (včetně limitních hodnot).

Farmaceutická kompozice podle vynálezu, která obsahuje rosuvastatin vzorce I, chemicky (3*R*,5*S*,6*E*)-7-[4-(4-fluorofenyl)-2-(*N*-methylmethanesulfonamido)-6-(propan-2-yl)-pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enová kyselina nebo její farmaceuticky přijatelné soli a ezetimib vzorce II, chemicky (3*R*,4*S*)-1-(4-fluorofenyl)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyfenyl)azetidín-2-on nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a vhodné farmaceuticky přijatelné pomocné látky, je ve formě dvouvrstvé tablety s kruhovým půdorysem o průměru *D* a výšce *h* a kde poměr *D* : *h* je od 1,50 : 1,00 do 2,50 : 1,00, s výhodou od 1,70 : 1,00 do 2,46 : 1,00.



Tvar tablety má překvapivě velmi významný technologický vliv na realizaci vynálezu. Při realizaci vynálezu byla překvapivě zjištěna důležitost vhodného tvaru tablety. Vyhovující byly pouze tablety s kruhovým půdorysem o průměru  $D$  a výškou  $h$ , kde poměr  $D : h$  je od 1,50 : 1,00 do 2,50 : 1,00, s výhodou od 1,70 : 1,00 do 2,46 : 1,00.

Ve výhodném provedení vynálezu je dvouvrstvá tableta s kruhovým půdorysem o průměru  $D$  a výšce  $h$  a kde poměr  $D : h$  je v rozmezí od 1,70 : 1,00 do 2,10 : 1,00 pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 40 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí, od 1,85 : 1,00 do 2,36 : 1,00 pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 20 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí, a od 1,90 : 1,00 do 2,46 : 1,00 pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 10 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí.

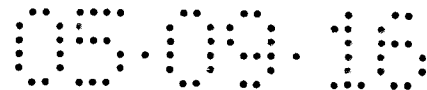
Výška tablety je dalším podstatným parametrem předkládaného vynálezu. Dvouvrstvá perorální tableta obsahující rosuvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a ezetimib nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelné pomocné látky, s kruhovým půdorysem o průměru  $D$  a výšce  $h$ , kde výška  $h$  má hodnotu od 3,5 do 6,5 mm, výhodněji pak od 3,7 mm do 6,3 mm.

Ve výhodném provedení je dvouvrstvá tableta s kruhovým půdorysem o průměru  $D$  a výšce  $h$ , kde výška  $h$  má hodnotu  $5,8 \pm 0,5$  mm pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 40 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí,  $4,7 \pm 0,5$  mm pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 20 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí a  $4,2 \pm 0,5$  mm pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 10 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí.

Průměr tablety je dalším parametrem předkládaného vynálezu. Dvouvrstvá perorální tableta obsahující rosuvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a ezetimib nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelné pomocné látky, s kruhovým půdorysem o průměru  $D$  a výšce  $h$ , kde průměr  $D$  má hodnotu v rozmezí od 8,0 do 12,0 mm, s výhodou od 8,5 do 11,5 mm, nejvýhodněji pak od 8,9 do 11,1 mm.

Ve výhodném provedení je dvouvrstvá tableta s kruhovým půdorysem o průměru  $D$  a výšce  $h$ , kde průměr  $D$  má hodnotu  $11 \pm 0,1$  mm pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 40 a 10 mg





nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí,  $9,8 \pm 0,1$  mm pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 20 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí a  $9,0 \pm 0,1$  mm pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 10 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí.

V dalším výhodném provedení je dvouvrstvá tableta opatřena potahem, který zaujímá 0,1 až 1 % hmotnosti jádra, výhodněji 0,5 až 10 % hmotnosti jádra a nejvýhodněji pak 1 až 5 % hmotnosti jádra.

Výhody tablety kruhového půdorysu a těchto parametrů jsou významné pro dosažení vyhovujících hodnot homogenity a variability obsahu aktivní farmaceutické látky nebo aktivních farmaceutických látek v tabletě dle Ph. Eur.

Dále výška tablety je překvapivě neobvykle vysoká a pohybuje se z velké části mimo obvyklý rozsah výšky tablet, tj. od 3,5 do 6,5 mm, výhodněji pak od 3,7 mm do 6,3 mm. Obvyklá výška tablet se přitom pohybuje v rozmezí od 2,0 do 4,0 mm. Výška tablet má mimo jiné také významný vliv na výběr vhodného balení tablet ať už do blistrů různých materiálů nebo do plastových nádob. Dále velikost průměru u připravených tablet je ve vybraném užším rozmezí obvyklé velikosti průměru, tj. v rozmezí od 8,0 do 12,0 mm, s výhodou od 8,5 do 11,5 mm, nejvýhodněji pak od 8,9 do 11,1 mm.

Při realizaci vynálezu ve formě jiného tvaru tablety, například oblong tvaru (viz obrázek 3) nebo jiných tvarů docházelo k významným problémům nejen s homogenitou a variabilitou obsahu aktivních farmaceutických látek v tabletě, ale také k problémům s hodnotami rozpadavosti, lámavosti a friability (oděru) připravených tablet.

„Výška“ (tloušťka)  $h$  tablety je definována jako kolmá vzdálenost dvou rovnoběžných tečen k oblému povrchu tablety vedených kolmo k její svislé ose (viz obrázek 1).

„Průměr“ (diаметr, symbol  $\varnothing$ )  $D$  tablety s kruhovým půdorysem je definován jako délka úsečky, která prochází středem tablety a jejíž oba krajní body leží na kružnici tvořící obvod kruhového půdorysu tablety (viz obrázek 1 a 2).

„Síla tablety“ a/nebo „síla dvouvrstvé tablety“ se rozumí dávkovací síla účinné látky v tabletě, která je definována hmotnostním obsahem účinné látky nebo účinných látek v tabletě.

Předmětem tohoto vynálezu jsou tři síly tablet: tablety o síle rosuvastatinu 40 mg a ezetimibu 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí, tablety o síle rosuvastatinu 20 mg a ezetimibu 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí, a tablety o síle rosuvastatinu 10 mg a ezetimibu 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí.

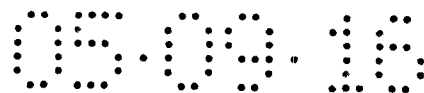
Výrazem „ezetimib“ se pro účel tohoto dokumentu rozumí ezetimib nebo jeho farmaceuticky přijatelná anorganická nebo organická sůl, hydrát, solvát, enantiomer, racemát, ester, polymorf, krystalická forma a amorfní forma a/nebo kombinace téhož. V jedné dvouvrstvé tabletě podle vynálezu je obsaženo množství odpovídající 10 mg volného ezetimibu, tedy ezetimibu, který není ve formě anorganické nebo organické soli, hydrátu nebo solvátu.

Výrazem „rosuvastatin“ se pro účel tohoto dokumentu rozumí rosuvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelná anorganická nebo organická sůl, hydrát, solvát, enantiomer, racemát, ester, krystalická forma a amorfní forma a/nebo kombinace téhož. Z farmaceuticky přijatelných solí jsou výhodné anorganické soli, například vápenatá, hořečnatá, sodná, draselná, lithná, zinečnatá, měďnatá, manganatá nebo kademnatá. Zvláště výhodné jsou soli vápenatá, hořečnatá, zinečnatá a měďnatá, a z nich jsou pak nejvíce upřednostňovány soli vápenatá a hořečnatá, zejména pak sůl vápenatá. V jedné dvouvrstvé tabletě podle vynálezu je obsaženo množství odpovídající 2,5-40 mg volného rosuvastatinu, tedy rosuvastatinu, který není ve formě anorganické nebo organické soli, esteru, hydrátu nebo solvátu.

Pojmem „stabilní formulace“ a/nebo „stabilní dvouvrstvá tableta“ se rozumí taková formulace a/nebo tableta, která při vystavení zátěžovému testu skladování při podmínkách 40 °C a 75 % relativní vlhkosti po dobu 6 měsíců obsahuje

- méně než 1% hm., s výhodou méně než 0,7% hm., nejvýhodněji méně než 0,55% hm. nečistot pocházejících z rosuvastatinu, vztaženo na deklarované množství rosuvastatinu a
- méně než 1% hm., s výhodou méně než 0,5% hm., nejvýhodněji méně než 0,2% hm. nečistot pocházejících z ezetimibu, vztaženo na deklarované množství ezetimibu.

Výrazem „velikost částic  $d_{(x)}$ “ se pro účel tohoto dokumentu rozumí to, že  $x$  % objemu částic má průměr menší, větší nebo roven uvedené hodnotě průměru  $d$ , měřeno laserovou metodou (laser scattering method). Tedy, že je-li například  $d_{(0,90)}$  rosuvastatinu větší než 100  $\mu\text{m}$  znamená to, že 90 % objemu částic rosuvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli je větší než 100  $\mu\text{m}$ ,



měřeno laserovou metodou (laser scattering method). Naopak je-li například velikost částic ezetimibu  $d_{(0,90)}$  rovna nebo menší než 15  $\mu\text{m}$ , znamená to, že 90 % objemu částic ezetimibu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli je rovno nebo menší než 15  $\mu\text{m}$ , měřeno laserovou metodou (laser scattering method).

Rosuvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl by pro realizaci takového vhodného provedení vynálezu měl mít velikost částic  $d_{(0,90)}$  větší než 100  $\mu\text{m}$ , výhodněji větší než 150  $\mu\text{m}$  a nejvýhodněji by velikost částic  $d_{(0,90)}$  měla být větší než 175  $\mu\text{m}$ , měřeno laserovou metodou (laser scattering method).

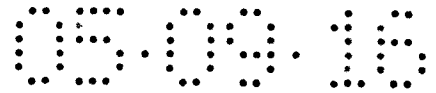
Ezetimib nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl by pro realizaci takového vhodného provedení vynálezu měl mít velikost částic  $d_{(0,90)}$  roven nebo menší než 15  $\mu\text{m}$  s výhodou roven nebo menší než 10  $\mu\text{m}$ , měřeno laserovou metodou (laser scattering method).

Přednostně je  $d_{(0,90)}$  ezetimibu méně nebo rovno 25  $\mu\text{m}$ , výhodněji  $d_{(0,90)}$  méně nebo rovno 20  $\mu\text{m}$  a nejvýhodněji  $d_{(0,90)}$  méně nebo rovno 15  $\mu\text{m}$ , měřeno laserovou metodou (laser scattering method).

Přednostně je  $d_{(0,90)}$  rosuvastatinu v rozmezí 100-225  $\mu\text{m}$ , výhodněji  $d_{(0,90)}$  v rozmezí 130-200  $\mu\text{m}$  a nejvýhodněji  $d_{(0,90)}$  v rozmezí 150-175  $\mu\text{m}$ , měřeno laserovou metodou (laser scattering method).

Výrazem „vrstva ezetimibu“ se rozumí jedna ze dvou vrstev dvouvrstvé tablety, která obsahuje účinnou látku ezetimib jako jedinou účinnou látku v této vrstvě, a farmaceuticky přijatelné pomocné látky. Z dalších farmaceuticky přijatelných pomocných látek je ve vrstvě ezetimibu obsažena kluzná látka vybraná ze skupiny tvořené kyselinou stearovou nebo jejími přijatelnými solemi, která je ve vrstvě ezetimibu použita v koncentraci 0,15 až 0,5 % hm., vztaženo k celkové hmotnosti této vrstvy. Jako další pomocné látky může vrstva ezetimibu obsahovat:

- plnivo nebo kombinaci plniv vybrané ze skupiny laktóza, glukóza, celulóza a její deriváty, uhličitan vápenatý, fosforečnan vápenatý, škrob, mannitol a další cukerné alkoholy a další plniva známá ze stavu techniky,
- rozvolňovadlo nebo kombinaci rozvolňovadel vybrané ze skupiny sodná sůl kroskarmelózy, sodná sůl karboxymetylškrobu, krosповidon a algináty,



- pojivo nebo kombinaci pojiv vybrané ze skupiny ve vodě rozpustných polymerů, jako je polyvinylpyrrolidon, s výhodou polyvinylpyrrolidon o průměrné molekulové hmotnosti do 1 500 000, s výhodou do 60 000, ve vodě rozpustných derivátů celulózy, s výhodou metyl celulóza, hydroxyetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, cukerné alkoholy, s výhodou mannitol, sorbitol,
- surfaktant nebo kombinaci surfaktantů vybrané ze skupiny blokové kopolymery ethylenoxidu a propylenoxidu (tzv. poloxamery, kde pod pojmem „poloxamer“ se rozumí polymer vzorce  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4)_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_c\text{H}$ , kde „a“ a „b“ označují počet oxyethylenových a oxypropylenových jednotek), alkylsulfáty s výhodou laurylsulfát sodný, stearylsulfát sodný, dioktylsulfosukcinát sodný, alkylarylsulfonáty s výhodou dodecylbenzensulfonát sodný, polyethylenglykoly a polysorbáty.

Ve výhodném provedení vrstva ezetimibu obsahuje farmaceuticky přijatelné pomocné látky jiné než celulóza a její deriváty nebo obsahuje celulózu a její deriváty, s výhodou mikrokrystalickou celulózu v koncentraci až do 10,5 % hm. včetně limitních hodnot, vztaheno k hmotnosti vrstvy ezetimibu, pouze v extragranulární fázi.

Výrazem „vrstva rosuvastatinu“ se rozumí jedna ze dvou vrstev dvouvrstvé tablety, která obsahuje účinnou látku rosuvastatin jako jedinou účinnou látku v této vrstvě v množství odpovídajícím 2,5-40 mg rosuvastatinu a farmaceuticky přijatelné pomocné látky, přičemž je tato vrstva prostá bazických stabilizačních pomocných látek. Jako farmaceuticky přijatelné nebazické pomocné látky může vrstva rosuvastatinu obsahovat:

- plnivo nebo kombinaci plniv vybrané ze skupiny laktóza, glukóza, celulóza a její deriváty, škrob, mannitol a další cukerné alkoholy a další nebazická plniva známá ze stavu techniky,
- pojivo nebo kombinaci pojiv vybrané ze skupiny ve vodě rozpustných polymerů, jako je polyvinylpyrrolidon, s výhodou polyvinylpyrrolidon o průměrné molekulové hmotnosti do 1 500 000, s výhodou do 60 000, ve vodě rozpustných derivátů celulózy, s výhodou metyl celulóza, hydroxyetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, cukerné alkoholy, s výhodou mannitol, sorbitol,
- kluznou látku nebo kombinaci kluzných látek jako je koloidní oxid křemičitý, kukuřičný škrob a kluzné látky jako je stearan hořečnatý nebo vápenatý, kyselina stearová, stearyl fumarát sodný, mastek, polyetylenoxid a další kluzné látky známé ze stavu techniky,
- rozvolňovadlo nebo kombinaci rozvolňovadel vybrané ze skupiny sodná sůl kroskarmelózy, sodná sůl karboxymetylškrobu, krosповidon a algináty.

„Bazické stabilizační pomocné látky“ jsou takové pomocné látky, které po dispergování farmaceutické kompozice ve vodném prostředí zvýší hodnotu pH nad hodnotu pH 9. Takovými látkami jsou například uhličitany jako uhličitán vápenatý, hydroxidy alkalických kovů a kovů alkalických zemin jako hydroxid vápenatý, fosforečnan vápenatý nebo hydrogenfosforečnan vápenatý, bazické aminokyseliny nebo meglumin.

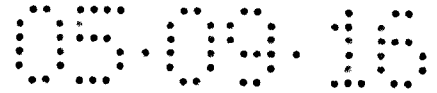
Z definic vrstvy ezetimibu a vrstvy rosuvastatinu inherentně vyplývá, že nárokováná „dvouvrstvá tableta“ sestává z vrstvy ezetimibu a z vrstvy rosuvastatinu. Tato dvouvrstvá tableta může být s výhodou potažena. Potah tablet pak obsahuje filmotvorné látky jako hydroxypropylmethylcelulózu, metylcelulózu, polyvinylalkohol, a případně další pomocné látky vybrané ze skupiny změkčovadel, jako je např. triethylcitrát, dibutyl sebakát nebo polyetylglykol, surfaktantů jako je např. laurylsulfát sodný, barviv jako jsou oxidy železa a oxid titaničitý a přísady zamezující slepování tablet, např. mastek. Potah zaujímá 0,1 až 15 % hmotnosti jádra, výhodněji 0,5 až 10 % hmotnosti jádra a nejvýhodněji pak 1 až 5 % hmotnosti jádra. Zaujímá-li tedy potah například 1 % hmotnosti jádra, pak potažené jádro tvoří 101 % hmotnosti jádra.

Hovoří-li se v textu o „tabletě“, vždy se rozumí, že se jedná o „dvouvrstvou tabletu“ podle vynálezu.

Tableta podle předloženého technického řešení může být připravena výrobním procesem zahrnující následující kroky:

- a) ezetimib nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl se společně s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou granuluje, s výhodou za použití vlhčiva,
- b) získané granule ezetimibu se smíchají s alespoň jednou další farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou,
- c) rosuvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl se smíchá společně s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou nebazickou pomocnou látkou,
- d) získaná tabletovina ezetimibu a rosuvastatinu se lisuje na dvouvrstvé tablety,
- e) získané dvouvrstvé tablety se případně opatří potahem.

Tableta podle předloženého technického řešení může být připravena výrobním procesem sestávajícím z následujících kroků:



- a) ezetimib nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl se společně s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou granuluje, s výhodou za použití vlhčiva,
- b) získané granule ezetimibu se smíchají s alespoň jednou další farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou,
- c) rosuvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl se smíchá společně s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou nebazickou pomocnou látkou,
- d) získaná tabletovina ezetimibu a rosuvastatinu se lisuje na dvouvrstvé tablety,
- e) získané dvouvrstvé tablety se případně opatří potahem.

Jako farmaceuticky přijatelné pomocné látky může vrstva rosuvastatinu obsahovat látky jak jsou definovány ve „vrstvě rosuvastatinu“ výše v textu. Jako další pomocné látky může vrstva ezetimibu obsahovat látky jak jsou definovány ve „vrstvě ezetimibu“ výše v textu.

Výhodné provedení zahrnuje způsob přípravy kde směs ezetimibu s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou podle bodu a) se zvlhčí pomocí vody a výsledná směs se zpracuje na granulát fluidní granulací. Dalším výhodné provedení zahrnuje způsob přípravy, kde alespoň jedna farmaceuticky přijatelná pomocná látka podle bodu a) je zvolená ze skupiny zahrnující plnivo, pojivo, rozvolňovadlo, surfaktant nebo jejich libovolné kombinace. Ve výhodném provedení je alespoň jedna farmaceuticky přijatelná pomocná látka jiná než celulóza a její deriváty podle bodu a) zvolená ze skupiny zahrnující plnivo, pojivo, rozvolňovadlo, surfaktant nebo jejich libovolné kombinace.

Další výhodné provedení zahrnuje způsob přípravy, kde alespoň jedna farmaceuticky přijatelná pomocná látka podle bodu b) v extragranulární fázi je plnivo, pojivo nebo rozvolňovadlo anebo kombinace těchto látek. Dalším výhodné provedení zahrnuje způsob přípravy, kde po přidání alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky podle bodu b) v extragranulární fázi a alespoň jedné následné homogenizaci se přidá kluzná látka nebo kombinace kluzných látek a výsledná směs se opět homogenizuje. V ještě dalším výhodném provedení je alespoň jedna farmaceuticky přijatelná pomocná látka podle bodu b) v extragranulární fázi, kluzná látka, kterou je kyselina stearová nebo její přijatelné soli, s výhodou stearan hořečnatý, stearan vápenatý nebo stearan hlinitý, v koncentraci 0,15 až 0,5 % hm. včetně limitních hodnot, vztaženo k hmotnosti vrstvy ezetimibu, a alespoň jednu další farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku vybranou ze skupiny zahrnující plnivo, pojivo a rozvolňovadlo. V dalším výhodném provedení jsou vybrané farmaceuticky přijatelné pomocné látky podle bodu b) v extragranulární fázi, jiné než celulóza a

její deriváty anebo je celulóza a její deriváty, s výhodou mikrokrystalická celulóza obsažena v celkové koncentraci až do 10,5 % hm. včetně limitních hodnot, vztaženo k hmotnosti vrstvy ezetimibu.

Z dvouvrstvých tablet podle vynálezu se v disolučních testech uvolní během 30 min více než 80% hm. deklarovaného obsahu ezetimibu. Ve výhodném provedení se z těchto dvouvrstvých tablet uvolní více než 90% hm. deklarovaného obsahu ezetimibu, a v obzvláště výhodném provedení více než 95% hm. deklarovaného obsahu ezetimibu.

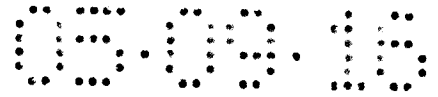
Z dvouvrstvých tablet podle vynálezu se v disolučních testech uvolní během 20 min více než 75% hm. deklarovaného obsahu ezetimibu. Ve výhodném provedení se z těchto dvouvrstvých tablet uvolní více než 80% hm. deklarovaného obsahu ezetimibu, a v obzvláště výhodném provedení více než 86% hm. deklarovaného obsahu ezetimibu.

Doba rozpadu dvouvrstvých tablet podle vynálezu je méně než 15 min, s výhodou méně než 8 min, nejvýhodněji méně než 5 min, měřeno metodou podle Evropského lékopisu. Pevnost dvouvrstvých tablet podle vynálezu je alespoň 60 N, výhodně pak více než 110 N a nejvýhodněji více než 140 N, měřeno metodou podle Evropského lékopisu.

Jednotlivými aspekty tohoto vynálezu jsou tato provedení:

1. Provedením vynálezu, je dvouvrstvá tableta obsahující rosuvastatin vzorce **I**, chemicky (3*R*,5*S*,6*E*)-7-[4-(4-fluorofenyl)-2-(*N*-methylmethanesulfonamido)-6-(propan-2-yl)-pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enová kyselina nebo její farmaceuticky přijatelné soli a ezetimib vzorce **II**, chemicky (3*R*,4*S*)-1-(4-fluorofenyl)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyfenyl)azetidín-2-on nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a vhodné farmaceuticky přijatelné pomocné látky, která má kruhový půdorys o průměru **D** a výšce **h** a kde poměr **D** : **h** je od 1,50 : 1,00 do 2,50 : 1,00, s výhodou od 1,70 : 1,00 do 2,46 : 1,00.

2. Výhodným provedením vynálezu je dvouvrstvá tableta obsahující jako účinné látky rosuvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a ezetimib nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, s kruhovým půdorysem o průměru **D** a výšce **h** a kde poměr **D** : **h** je v rozmezí od 1,70 : 1,00 do 2,10 : 1,00 pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 40 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí, od 1,85 : 1,00 do



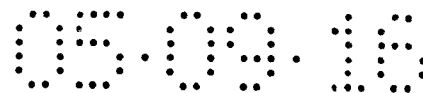
2,36 : 1,00 pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 20 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí, a od 1,90 : 1,00 do 2,46 : 1,00 pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 10 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí.

3. Dalším provedením vynálezu je dvouvrstvá perorální tableta obsahující rosuvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a ezetimib nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelné pomocné látky, s kruhovým půdorysem o průměru  $D$  a výšce  $h$ , kde výška  $h$  má hodnotu od 3,5 do 6,5 mm, výhodněji pak od 3,7 mm do 6,3 mm. Výhodným provedením je dvouvrstvá tableta obsahující jako účinné látky rosuvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a ezetimib nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, s kruhovým půdorysem o průměru  $D$  a výšce  $h$ , kde výška  $h$  má hodnotu  $5,8 \pm 0,5$  mm pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 40 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí,  $4,7 \pm 0,5$  mm pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 20 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí a  $4,2 \pm 0,5$  mm pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 10 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí.

4. Dalším provedením vynálezu je dvouvrstvá perorální tableta obsahující rosuvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a ezetimib nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelné pomocné látky, s kruhovým půdorysem o průměru  $D$  a výšce  $h$ , kde průměr  $D$  má hodnotu v rozmezí od 8,0 do 12,0 mm, s výhodou od 8,5 do 11,5 mm, nejvýhodněji pak od 8,9 do 11,1 mm. Výhodným provedením je dvouvrstvá tableta obsahující jako účinné látky rosuvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a ezetimib nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, s kruhovým půdorysem o průměru  $D$  a výšce  $h$ , kde průměr  $D$  má hodnotu  $11 \pm 0,1$  mm pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 40 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí,  $9,8 \pm 0,1$  mm pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 20 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí a  $9,0 \pm 0,1$  mm pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 10 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí.

5. Ve výhodných provedeních je dvouvrstvá tableta obsahující jako účinné látky rosuvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a ezetimib nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli





opatřena potahem, který zaujímá 0,1 až 15 % hmotnosti jádra, výhodněji 0,5 až 10 % hmotnosti jádra a nejvýhodněji pak 1 až 5 % hmotnosti jádra.

Tato provedení přináší neočekávaný efekt na stabilitu kompozice a na uvolňování účinných látek z kompozice, přičemž je vyřešen problém s obsahovou stejnoměrností obsahů jednotlivých účinných látek ve vrstvách tablet a s oděrem tablet při výrobě.

#### Příklady provedení

Následující příklady provedení slouží pouze k ilustraci a vysvětlení vynálezu, a nejsou v žádném případě zamýšleny k omezení rozsahu ochrany, která je vymezena pouze zněním patentových nároků. Jakékoliv další modifikace složení či výrobních způsobů jsou možné, pokud budou učiněny v souladu se zachováním stability kompozice a disolučního profilu obou účinných látek.

#### ***Příklady stabilní formulace vrstvy ezetimibu***

Ve všech příkladech 1 až 6 byla tabletovina pro vrstvu ezetimibu připravena vlhkou granulací.

#### Příklad 1

| Název substance             | Funkce         | Složení (mg/tbl) |
|-----------------------------|----------------|------------------|
| <b>Granulát</b>             |                |                  |
| Ezetimib                    | účinná látka   | 10,0             |
| Monohydrát laktózy          | plnivo         | 141,0            |
| Sodná sůl kroskarmelózy     | rozvolňovadlo  | 12,0             |
| Laurylsulfát sodný          | surfaktant     | 4,0              |
| Povidon 25                  | pojivo         | 8,0              |
| <b>Extragranulární fáze</b> |                |                  |
| Mikrokrytalická celulóza    | plnivo, pojivo | 20,0             |
| Sodná sůl kroskarmelózy     | rozvolňovadlo  | 4,0              |
| Stearan hořečnatý           | kluzná látka   | 1,0              |
| <b>Vrstva – celkem:</b>     |                | <b>200,0</b>     |

## Příklad 2

| Název substance                               | Funkce         | Složení (mg/tbl) |
|---|----------------|------------------|
| <b>Granulát</b>                               |                |                  |
| Ezetimib                                      | účinná látka   | 10,0             |
| Monohydrát laktózy                            | plnivo         | 137,0            |
| Sodná sůl karboxymetylškrobu                  | rozvolňovadlo  | 14,0             |
| Stearylsulfát sodný                           | surfaktant     | 4,0              |
| Hydroxypropyl methylcelulóza<br>(Methocel E5) | pojivo         | 8,0              |
| <b>Extragranulární fáze</b>                   |                |                  |
| Mikrokrytalická celulóza                      | plnivo, pojivo | 20,4             |
| Sodná sůl karboxymetylškrobu                  | rozvolňovadlo  | 6,0              |
| Stearan hořečnatý                             | kluzná látka   | 0,6              |
| <b>Vrstva – celkem:</b>                       |                | <b>200,0</b>     |

## Příklad 3

| Název substance             | Funkce         | Složení (mg/tbl) |
|-----------------------------|----------------|------------------|
| <b>Granulát</b>             |                |                  |
| Ezetimib                    | účinná látka   | 10,0             |
| Mannitol                    | plnivo         | 141,0            |
| Sodná sůl kroskarmelózy     | rozvolňovadlo  | 12,0             |
| Laurylsulfát sodný          | surfaktant     | 4,0              |
| Povidon 25                  | pojivo         | 8,0              |
| <b>Extragranulární fáze</b> |                |                  |
| Mikrokrytalická celulóza    | plnivo, pojivo | 20,7             |
| Sodná sůl kroskarmelózy     | rozvolňovadlo  | 4,0              |
| Stearan vápenatý            | kluzná látka   | 0,3              |
| <b>Vrstva – celkem:</b>     |                | <b>200,0</b>     |

## Příklad 4

| Název substance                               | Funkce         | Složení (mg/tbl) |
|---|----------------|------------------|
| <b>Granulát</b>                               |                |                  |
| Ezetimib                                      | účinná látka   | 10,0             |
| Monohydrát laktózy                            | plnivo         | 161,4            |
| Sodná sůl kroskarmelózy                       | rozvolňovadlo  | 12,0             |
| Laurylsulfát sodný                            | surfaktant     | 4,0              |
| Hydroxypropyl methylcelulóza<br>(Methocel E5) | pojivo         | 8,0              |
| <b>Extragranulární fáze</b>                   |                |                  |
| Mikrokrystalická celulóza                     | plnivo, pojivo | -                |
| Sodná sůl kroskarmelózy                       | rozvolňovadlo  | 4,0              |
| Stearan hlinitý                               | kluzná látka   | 0,6              |
| <b>Vrstva – celkem:</b>                       |                | <b>200,0</b>     |

## Příklad 5

| Název substance             | Funkce         | Složení (mg/tbl) |
|-----------------------------|----------------|------------------|
| <b>Granulát</b>             |                |                  |
| Ezetimib                    | účinná látka   | 10,0             |
| Mannitol                    | plnivo         | 141,0            |
| Sodná sůl kroskarmelózy     | rozvolňovadlo  | 12,0             |
| Laurylsulfát sodný          | surfaktant     | 4,0              |
| Povidon 25                  | pojivo         | 8,0              |
| <b>Extragranulární fáze</b> |                |                  |
| Mikrokrystalická celulóza   | plnivo, pojivo | 20,0             |
| Sodná sůl kroskarmelózy     | rozvolňovadlo  | 4,0              |
| Kyselina stearová           | kluzná látka   | 1,0              |
| <b>Vrstva – celkem:</b>     |                | <b>200,0</b>     |

## Příklad 6

| Název substance             | Funkce         | Složení (mg/tbl) |
|-----------------------------|----------------|------------------|
| <b>Granulát</b>             |                |                  |
| Ezetimib                    | účinná látka   | 10,0             |
| Monohydrát laktózy          | plnivo         | 161,0            |
| Sodná sůl kroskarmelózy     | rozvolňovadlo  | 12,0             |
| Laurylsulfát sodný          | surfaktant     | 4,0              |
| Povidon 25                  | pojivo         | 8,0              |
| <b>Extragranulární fáze</b> |                |                  |
| Mikrokrytalická celulóza    | plnivo, pojivo | -                |
| Sodná sůl kroskarmelózy     | rozvolňovadlo  | 4,0              |
| Stearan hořečnatý           | kluzná látka   | 1,0              |
| <b>Vrstva – celkem:</b>     |                | <b>200,0</b>     |

*Příklady stabilní formulace vrstvy rosuvastatinu*

Ve všech příkladech 7 až 12 byla tabletovina pro vrstvu ezetimibu připravena přímým mícháním.

## Příklad 7

| Název substance                  | Funkce         | Složení (mg/tbl) |
|----------------------------------|----------------|------------------|
| <b>Tabletovina rosuvastatinu</b> |                |                  |
| Rosuvastatin vápenatá sůl        | účinná látka   | 41,6             |
| Monohydrát laktózy               | plnivo, pojivo | 244,0            |
| Mikrokrytalická celulóza         | plnivo, pojivo | 94,0             |
| Koloidní oxid křemičitý          | kluzná látka   | 2,4              |
| Sodná sůl kroskarmelózy          | rozvolňovadlo  | 12,0             |
| Stearan hořečnatý                | kluzná látka   | 6,0              |
| <b>Vrstva – celkem:</b>          |                | <b>400,0</b>     |

Příklad 8

| Název substance                  | Funkce         | Složení (mg/tbl) |
|----------------------------------|----------------|------------------|
| <b>Tabletovina rosuvastatinu</b> |                |                  |
| Rosuvastatin vápenatá sůl        | účinná látka   | 41,6             |
| Monohydrát laktózy               | plnivo, pojivo | 244,0            |
| Mikrokrytalická celulóza         | plnivo, pojivo | 94,0             |
| Mastek / klouzek                 | kluzná látka   | 2,4              |
| Sodná sůl kroskarmelózy          | rozvolňovadlo  | 12,0             |
| Stearan hořečnatý                | kluzná látka   | 6,0              |
| <b>Vrstva – celkem:</b>          |                | <b>400,0</b>     |

Příklad 9

| Název substance                  | Funkce         | Složení (mg/tbl) |
|----------------------------------|----------------|------------------|
| <b>Tabletovina rosuvastatinu</b> |                |                  |
| Rosuvastatin vápenatá sůl        | účinná látka   | 41,6             |
| Mannitol                         | plnivo, pojivo | 244,0            |
| Mikrokrytalická celulóza         | plnivo, pojivo | 94,0             |
| Koloidní oxid křemičitý          | kluzná látka   | 2,4              |
| Sodná sůl kroskarmelózy          | rozvolňovadlo  | 12,0             |
| Stearan hlinitý                  | kluzná látka   | 6,0              |
| <b>Vrstva – celkem:</b>          |                | <b>400,0</b>     |

Příklad 10

| Název substance                  | Funkce         | Složení (mg/tbl) |
|----------------------------------|----------------|------------------|
| <b>Tabletovina rosuvastatinu</b> |                |                  |
| Rosuvastatin vápenatá sůl        | účinná látka   | 41,6             |
| Mannitol                         | plnivo, pojivo | 240,0            |
| Mikrokrytalická celulóza         | plnivo, pojivo | 94,0             |
| Koloidní oxid křemičitý          | kluzná látka   | 2,4              |
| Sodná sůl karboxymetylškrobu     | rozvolňovadlo  | 16,0             |
| Stearan vápenatý                 | kluzná látka   | 6,0              |
| <b>Vrstva – celkem:</b>          |                | <b>400,0</b>     |

Příklad 11

| Název substance                  | Funkce         | Složení (mg/tbl) |
|----------------------------------|----------------|------------------|
| <b>Tabletovina rosuvastatinu</b> |                |                  |
| Rosuvastatin vápenatá sůl        | účinná látka   | 20,8             |
| Monohydrát laktózy               | plnivo, pojivo | 122,0            |
| Mikrokrystalická celulóza        | plnivo, pojivo | 47,0             |
| Koloidní oxid křemičitý          | kluzná látka   | 1,2              |
| Sodná sůl kroskarmelózy          | rozvolňovadlo  | 6,0              |
| Stearan hořečnatý                | kluzná látka   | 3,0              |
| <b>Vrstva – celkem:</b>          |                | <b>200,0</b>     |

Příklad 12

| Název substance                  | Funkce         | Složení (mg/tbl) |
|----------------------------------|----------------|------------------|
| <b>Tabletovina rosuvastatinu</b> |                |                  |
| Rosuvastatin vápenatá sůl        | účinná látka   | 10,4             |
| Monohydrát laktózy               | plnivo, pojivo | 61,0             |
| Mikrokrystalická celulóza        | plnivo, pojivo | 23,5             |
| Koloidní oxid křemičitý          | kluzná látka   | 0,6              |
| Sodná sůl kroskarmelózy          | rozvolňovadlo  | 3,0              |
| Stearan hořečnatý                | kluzná látka   | 1,5              |
| <b>Vrstva – celkem:</b>          |                | <b>100,0</b>     |

*Stabilní formulace dvouvrstvé tablety zahrnující vrstvu ezetimibu a vrstvu rosuvastatinu podle předchozích příkladů*

Příklad 13 – 15

| Název substance                | Složení (mg/tbl)      | Složení (mg/tbl)       | Složení (mg/tbl)       |
|--------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| Vrstva ezetimibu               | <i>dle příkladu 1</i> | <i>dle příkladu 1</i>  | <i>dle příkladu 1</i>  |
| Vrstva rosuvastatinu           | <i>dle příkladu 7</i> | <i>dle příkladu 11</i> | <i>dle příkladu 12</i> |
| <b>Jádro tablety – celkem:</b> | <b>600,0</b>          | <b>400,0</b>           | <b>300,0</b>           |
| <b>Potahovací vrstva</b>       |                       |                        |                        |
| Hydroxypropyl methylcelulóza   | 10,45                 | 6,97                   | 5,23                   |

| Název substance           | Složení (mg/tbl)    | Složení (mg/tbl)    | Složení (mg/tbl)    |
|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Polyethylenglykol 6000    | 1,50                | 1                   | 0,75                |
| Oxid titaničitý           | 1,20                | 0,8                 | 0,6                 |
| Mastek                    | 1,80                | 1,2                 | 0,9                 |
| Červený oxid železitý     | 0,05                | -                   | -                   |
| Žlutý oxid železitý       | -                   | 0,03                | -                   |
| <b>Tableta – celkem:</b>  | <b>615,0</b>        | <b>410,0</b>        | <b>307,48</b>       |
| <b>Průměr (D) tablety</b> | <b>11 ± 0,1 mm</b>  | <b>9,8 ± 0,1 mm</b> | <b>9,0 ± 0,1 mm</b> |
| <b>Výška (h) tablety</b>  | <b>5,8 ± 0,5 mm</b> | <b>4,7 ± 0,5 mm</b> | <b>4,2 ± 0,5 mm</b> |

## Příklad 16 – 18

| Název substance                | Složení (mg/tbl)      | Složení (mg/tbl)       | Složení (mg/tbl)       |
|--------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| Vrstva ezetimibu               | <i>dle příkladu 2</i> | <i>dle příkladu 4</i>  | <i>dle příkladu 5</i>  |
| Vrstva rosuvastatinu           | <i>dle příkladu 8</i> | <i>dle příkladu 11</i> | <i>dle příkladu 12</i> |
| <b>Jádro tablety – celkem:</b> | <b>600,0</b>          | <b>400,0</b>           | <b>300,0</b>           |
| <b>Potahovací vrstva</b>       |                       |                        |                        |
| Hydroxypropyl methylcelulóza   | 10,45                 | 6,97                   | 5,23                   |
| Polyethylenglykol 6000         | 1,50                  | 1                      | 0,75                   |
| Oxid titaničitý                | 1,20                  | 0,8                    | 0,6                    |
| Mastek                         | 1,80                  | 1,2                    | 0,9                    |
| Červený oxid železitý          | 0,05                  | -                      | -                      |
| Žlutý oxid železitý            | -                     | 0,03                   | -                      |
| <b>Tableta – celkem:</b>       | <b>615,0</b>          | <b>410,0</b>           | <b>307,48</b>          |
| <b>Průměr (D) tablety</b>      | <b>11 ± 0,1 mm</b>    | <b>9,8 ± 0,1 mm</b>    | <b>9,0 ± 0,1 mm</b>    |
| <b>Výška (h) tablety</b>       | <b>5,8 ± 0,5 mm</b>   | <b>4,7 ± 0,5 mm</b>    | <b>4,2 ± 0,5 mm</b>    |

## Příklad 19 – 21

| Název substance                | Složení (mg/tbl)      | Složení (mg/tbl)       | Složení (mg/tbl)       |
|--------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| Vrstva ezetimibu               | <i>dle příkladu 1</i> | <i>dle příkladu 3</i>  | <i>dle příkladu 6</i>  |
| Vrstva rosuvastatinu           | <i>dle příkladu 9</i> | <i>dle příkladu 11</i> | <i>dle příkladu 12</i> |
| <b>Jádro tablety – celkem:</b> | <b>600,0</b>          | <b>400,0</b>           | <b>300,0</b>           |
| <b>Potahovací vrstva</b>       |                       |                        |                        |

| Název substance              | Složení (mg/tbl)    | Složení (mg/tbl)    | Složení (mg/tbl)    |
|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Hydroxypropyl methylcelulóza | 10,45               | 6,97                | 5,23                |
| Polyethylenglykol 6000       | 1,50                | 1                   | 0,75                |
| Oxid titaničitý              | 1,20                | 0,8                 | 0,6                 |
| Mastek                       | 1,80                | 1,2                 | 0,9                 |
| Červený oxid železitý        | 0,05                | -                   | -                   |
| Žlutý oxid železitý          | -                   | 0,03                | -                   |
| <b>Tableta – celkem:</b>     | <b>615,0</b>        | <b>410,0</b>        | <b>307,48</b>       |
| <b>Průměr (D) tablety</b>    | <b>11 ± 0,1 mm</b>  | <b>9,8 ± 0,1 mm</b> | <b>9,0 ± 0,1 mm</b> |
| <b>Výška (h) tablety</b>     | <b>5,8 ± 0,5 mm</b> | <b>4,7 ± 0,5 mm</b> | <b>4,2 ± 0,5 mm</b> |

### Srovnávací příklady

#### Srovnávací příklad A – C

Formulace připravena ve formě dvouvrstvé tablety ve tvaru oblong (viz obrázek 3).

| Název substance                   | Složení (mg/tbl) | Složení (mg/tbl) | Složení (mg/tbl) |
|-----------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>Granulát ezetimibu:</b>        |                  |                  |                  |
| Ezetimib                          | 10,0             | 10,0             | 10,0             |
| Monohydrát laktózy                | 141,0            | 141,0            | 141,0            |
| Sodná sůl kroskarmelózy           | 12,0             | 12,0             | 12,0             |
| Laurylsulfát sodný                | 4,0              | 4,0              | 4,0              |
| Povidon 25                        | 8,0              | 8,0              | 8,0              |
| <b>Extragranulární fáze:</b>      |                  |                  |                  |
| Mikrokrystalická celulóza         | 20,0             | 20,0             | 20,0             |
| Sodná sůl kroskarmelózy           | 4,0              | 4,0              | 4,0              |
| Stearan hořečnatý                 | 1,0              | 1,0              | 1,0              |
| <b>Vrstva ezetimibu – celkem:</b> | <b>200,0</b>     | <b>200,0</b>     | <b>200,0</b>     |
| <b>Vrstva rosuvastatinu:</b>      |                  |                  |                  |
| Rosuvastatin vápenatá sůl         | 41,6             | 20,8             | 10,4             |
| Monohydrát laktózy                | 244,0            | 122,0            | 61,0             |
| Mikrokrystalická celulóza         | 94,0             | 47,0             | 23,5             |
| Koloidní oxid křemičitý           | 2,4              | 1,2              | 0,6              |



| Název substance                       | Složení (mg/tbl)  | Složení (mg/tbl)      | Složení (mg/tbl)      |
|---------------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------|
| Sodná sůl kroskarmelózy               | 12,0              | 6,0                   | 3,0                   |
| Stearan hořečnatý                     | 6,0               | 3,0                   | 1,5                   |
| <b>Vrstva rosuvastatinu – celkem:</b> | <b>400,0</b>      | <b>200,0</b>          | <b>100,0</b>          |
| <b>Tableta – celkem:</b>              | <b>600,0</b>      | <b>400,0</b>          | <b>300,0</b>          |
| <b>Rozměr (A x B) tablety</b>         | (14 x 7) ± 0,1 mm | (12,1 x 6,1) ± 0,1 mm | (11,1 x 5,6) ± 0,1 mm |
| <b>Výška (h) tablety</b>              | 5,0 ± 0,5 mm      | 4,3 ± 0,5 mm          | 3,4 ± 0,5 mm          |

Pro takto připravené tablety nastaly překvapivě následující problémy s těmito parametry, které nevyhovovaly specifikaci dle lékopisu (Ph. Eur.):

- nevyhovující jednotnost obsahu účinných látek (viz následující srovnávací příklad D)
- nevyhovující rozpadavost, lámavost a friabilita (oděr byl vyšší než 1 %)
- nevyhovující homogenita

#### Srovnávací příklad D

Obsah rosuvastatinu a ezetimibu v tabletách o různých tvarech

|   | Limit dle Ph. Eur. |             |                 |
|---|--------------------|-------------|-----------------|
| <b>Tvar tablet</b>                        |                    | Oblong tvar | Kruhový půdorys |
| <b>Rozměr tablety (mm)</b>                |                    | 13,9 x 6,9  | ∅ 11            |
| <b>Výška tablety (mm)</b>                 |                    | 5,3         | 5,7             |
| <b>Obsah rosuvastatinu v tabletě (mg)</b> | 38,0 – 42,0        | 39,6 36,9   | 39,35           |
| <b>Obsah ezetimibu v tabletě (mg)</b>     | 9,5 – 10,5         | 10,7        | 10,15           |

#### ***Použité metody***

Pokud není specifikováno jinak, byly použity metody dle normy Ph.Eur. (Evropského lékopisu).

Variabilita obsahů účinných látek, obsahová stejnoměrnost, oděr, doba rozpadu, pevnost

- dle normy Ph.Eur. (Evropského lékopisu)

#### Měření disoluce

- Přístroj s míchadly dle normy Ph.Eur. (Evropského lékopisu)
- 900 ml, fosfátový pufr o pH  $7,0 \pm 0,05$  s 0,5 % laurylsulfátu sodného, 75 ot/min
- HPLC chromatografie s kolonovým termostatem a UV nebo PDA detektorem, kolona Kinetex 2,6  $\mu$ , C18, 30 x 4,60 mm nebo její ekvivalent, mobilní fáze 0,1 % kyseliny fosforečné : methanol (42:58 v/v), rozpouštědlo acetonitril : voda (60:40, v/v), detekce 242 nm

#### Stabilita

- zátěžovému test, skladování při podmínkách 40°C a 75% relativní vlhkosti po dobu 6 měsíců
- gradientová eluční metoda na HPLC chromatografii s UV (PDA) detektorem, kolona Gemini C6-Phenyl, 3  $\mu$ m, 150 x 4,6 mm nebo její ekvivalent, mobilní fáze 1,0 ml kyseliny fosforečné na 1000 ml vody (složka A) a methanol (složka B) v gradientovém programu dle tabulky níže, detekce 245 nm

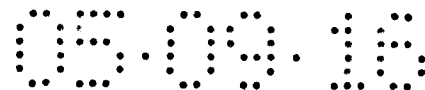
| Čas (min) | Složka A (%<br>v/v) | Složka B (%<br>v/v) |
|-----------|---------------------|---------------------|
| 0         | 45                  | 55                  |
| 11,0      | 40                  | 60                  |
| 14,0      | 25                  | 75                  |
| 19,0      | 25                  | 75                  |
| 19,5      | 45                  | 55                  |
| 23,0      | 45                  | 55                  |

#### Obsahová stejnoměrnost, variabilita obsahu

- HPLC chromatografii s kolonovým termostatem a UV detektorem, kolona Gemini C6-Phenyl, 3  $\mu$ m, 150 x 4,6 mm (Phenomenex) nebo její ekvivalent, mobilní fáze 0,085 % kyseliny fosforečné : methanol (35: 65, v/v), detekce 245 nm

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Dvouvrstvá perorální tableta obsahující rosuvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a ezetimib nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelné pomocné látky, *vyznačující se tím, že* sestává z jedné vrstvy ezetimibu a jedné vrstvy rosuvastatinu.
  
2. Dvouvrstvá perorální tableta podle nároku 1, *vyznačující se tím, že* tableta má kruhový půdorys o průměru  $D$  a výšce  $h$  a kde poměr  $D : h$  je od 1,50 : 1,00 do 2,50 : 1,00, s výhodou od 1,70 : 1,00 do 2,46 : 1,00.
  
3. Dvouvrstvá perorální tableta podle nároku 2, *vyznačující se tím, že* tableta má kruhový půdorys o průměru  $D$  a výšce  $h$  a kde poměr  $D : h$  je v rozmezí:  
 od 1,70 : 1,00 do 2,10 : 1,00 pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 40 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí,  
 od 1,85 : 1,00 do 2,36 : 1,00 pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 20 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí, a  
 od 1,90 : 1,00 do 2,46 : 1,00 pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 10 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí.
  
4. Dvouvrstvá perorální tableta podle nároků 1 a/nebo 2, *vyznačující se tím, že* výška  $h$  má hodnotu od 3,5 do 6,5 mm, s výhodou od 3,7 mm do 6,3 mm.
  
5. Dvouvrstvá perorální tableta podle nároku 4, *vyznačující se tím, že* výška  $h$  má hodnotu:  
 5,8 ± 0,5 mm pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 40 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí,  
 4,7 ± 0,5 mm pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 20 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí a  
 4,2 ± 0,5 mm pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 10 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí.
  
6. Dvouvrstvá perorální tableta podle nároků 1 a/nebo 2, *vyznačující se tím, že* průměr  $D$  má hodnotu v rozmezí od 8,0 do 12,0 mm, s výhodou od 8,5 do 11,5 mm,

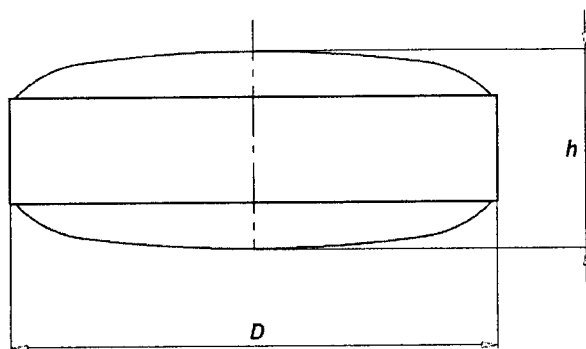


7. Dvouvrstvá perorální tableta podle nároku 6, *vyznačující se tím, že průměr  $D$  má hodnotu v rozmezí od 8,9 do 11,1 mm.*
8. Dvouvrstvá perorální tableta podle nároků 6 a 7, *vyznačující se tím, že průměr  $D$  má hodnotu:*  
11 ± 0,1 mm pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 40 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí,  
9,8 ± 0,1 mm pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 20 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí a  
9,0 ± 0,1 mm pro tablety o síle rosuvastatinu a ezetimibu 10 a 10 mg nebo odpovídajícího množství jednotlivých farmaceuticky přijatelných solí.
9. Dvouvrstvá perorální tableta podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, *vyznačující se tím, že hmotnostní poměr mezi vrstvou ezetimibu a vrstvou rosuvastatinu má hodnotu v rozmezí 1:2 až 2:1, včetně limitních hodnot.*
10. Dvouvrstvá perorální tableta podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, *vyznačující se tím, že je opatřena potahem.*
11. Dvouvrstvá perorální tableta podle nároku 10, *vyznačující se tím, že potah tablety zaujímá 0,1 až 15 % hmotnosti jádra, výhodněji 0,5 až 10 % hmotnosti jádra, nejvýhodněji pak 1 až 5 % hmotnosti jádra.*
12. Dvouvrstvá perorální tableta podle nároků 10 a/nebo 11, *vyznačující se tím, že v potahu je použita filmotvorná látka nebo kombinace filmotvorných látek vybraných ze skupiny zahrnující hydroxypropylmethylcelulózu, metylcelulózu a polyvinylalkohol.*
13. Dvouvrstvá perorální tableta podle nároků 10 až 12, *vyznačující se tím, že v potahu je dále použito změkčovadlo nebo kombinace změkčovadel vybraná ze skupiny zahrnující triethylcitrát, dibutyl sebakát a polyetylen glykoly.*
14. Dvouvrstvá perorální tableta podle kteréhokoliv z nároků 1 až 13, *vyznačující se tím, že má hodnotu tvrdosti alespoň 60 N, s výhodou více než 110 N a nejvýhodněji více než 140 N za podmínek definovaných Ph. Eur.*

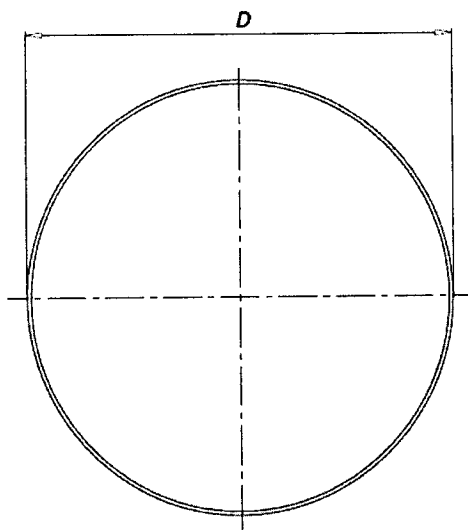
15. Dvouvrstvá perorální tableta podle kteréhokoliv z nároků 1 až 14, *vyznačující se tím*, že hodnota rozpadavosti je méně než 15 min, s výhodou méně než 8 min, nejvýhodněji méně než 5 min za podmínek definovaných Ph. Eur.
16. Dvouvrstvá perorální tableta podle kteréhokoliv z nároků 1 až 15, *vyznačující se tím*, že velikost částic  $d_{(0,90)}$  rosuvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli ve vrstvě rosuvastatinu je větší než 100  $\mu\text{m}$ , výhodněji větší než 150  $\mu\text{m}$  a nejvýhodněji by velikost částic  $d_{(0,90)}$  měla být větší než 175  $\mu\text{m}$ .
17. Dvouvrstvá perorální tableta podle kteréhokoliv z nároků 1 až 16, *vyznačující se tím*, že velikost částic  $d_{(0,90)}$  ezetimibu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli ve vrstvě ezetimibu je rovna nebo menší než 15  $\mu\text{m}$ , s výhodou je rovna nebo menší než 10  $\mu\text{m}$ .

1/1

Obrázek 1



Obrázek 2



Obrázek 3

