

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292851 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.20

(22) Дата подачи заявки
2021.07.23

(51) Int. Cl. A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(54) ДВУХСЛОЙНАЯ ТАБЛЕТКА, СОДЕРЖАЩАЯ ЭЗЕТИМИБ И АТОРВАСТАТИН

(31) P-202000126

(32) 2020.07.27

(33) SI

(86) PCT/EP2021/070680

(87) WO 2022/023206 2022.02.03

(71) Заявитель:
КРКА, Д.Д., НОВО МЕСТО (SI)

(72) Изобретатель:
Видец Даниел, Буковец Полона,
Дебеляк Симонциц Кристина,
Худоворник Грега, Кораса Клемен,
Омерзу Мая (SI)

(74) Представитель:
Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.,
Галухина Д.В. (RU)

(57) Изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, содержащим эзетимиб и аторвастатин в отдельных слоях, и к способам их получения. Твердые лекарственные формы представляют собой многослойные таблетки, предпочтительно двухслойные таблетки, подходящие для перорального введения.

A1

202292851

202292851

A1

ДВУХСЛОЙНАЯ ТАБЛЕТКА, СОДЕРЖАЩАЯ ЭЗЕТИМИБ И АТОРВАСТАТИН

[0001] Приоритет испрашивается по патентной заявке Словении № Р-202000126, поданной 27 июля 2020 года.

[0002] Изобретение относится к твердым фармацевтическим лекарственным формам, содержащим эзетимиб и аторвастатин в отдельных слоях, и к способам их получения. Твердые лекарственные формы представляют собой многослойные таблетки, предпочтительно двухслойные таблетки, подходящие для перорального введения.

[0003] Дислипидемия является одним из наиболее важных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (Stehbens WE. Coronary heart disease, hypercholesterolemia, and atherosclerosis. II. Misrepresented data. Exp Mol Pathol. 2001;70:120–139). У пациентов с высоким или очень высоким риском ишемической болезни сердца (CHD) и аналогичных критических состояний уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) должен быть снижен как минимум на 30-50% для получения клинической пользы (Wayne TF, Jr. Assessment of low-density lipoprotein targets. Angiology. 2013;64:411–416). Однако таких целевых уровней трудно достичь при введении статинов в отдельности (Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. J Clin Pharm Ther. 2010;35:139–151). Клинические исследования показали, что комбинация статинов с ингибитором абсорбции холестерина (эзетимибом) значительно снижает уровни LDL-C у пациентов с гиперхолестеринемией и приводит к превосходной эффективности снижения уровня липидов по сравнению с лечением только статином (Toth PP, Foody JM, Tomassini JE, и др. Схемы терапевтической практики, связанные с активностью статинов и комбинированной терапией эзетимиб/симвастатин в снижении LDL-C у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями высокого риска. J Clin Lipidol. 2014;8:107–116 and Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, и др. Changes in LDL-C levels and goal attainment associated with addition of ezetimibe to simvastatin, atorvastatin, or rosuvastatin compared with titrating statin monotherapy. Vasc Health Risk Manag. 2013;9:719–727).

[0004] Эзетимиб с химическим названием 1-(4-фторфенил)-3(R)-[3-(4-фторфенил)-3(S)-гидроксипропил]4(S)-(4-гидроксифенил)-2-азетидинон является мощным ингибитором абсорбции холестерина и коммерчески доступен в форме таблеток под торговым названием Эзетрол[®]. Он показан в качестве дополнительной терапии к диете для использования у пациентов с первичной (гетерозиготной семейной и несемейной) гиперхолестеринемией, в отношении которых применение статинов считается нецелесообразным или непереносимым. Эзетрол[®] показан для снижения риска сердечно-

сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца и острым коронарным синдромом в анамнезе при добавлении к текущей терапии статинами или при одновременном применении со статинами. Эзетрол[®] также показан в качестве дополнительной терапии к диете для использования у пациентов с гомозиготной семейной ситостеролемией. Продукт содержит 10 мг эзетимиба. Эзетимиб был впервые описан в EP0720599.

[0005] Аторвастатин с химическим названием [R-(R*,R*)]-2-(4-фторфенил)-β,δ,-дигидрокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4[(фениламино)карбонил]-1Н-пиррол-1-гептановая кислота является ингибитором фермента 3-гидрокси-3-метилглутарилкоферментная редуктаза А (HMG-СоА-редуктаза) и коммерчески доступна в виде тригидрата соли кальция под торговым названием Сортис[®]. Препарат содержит 10 мг, 20 мг, 40 мг или 80 мг аторвастатина. Он показан в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, холестерина LDL, аполипопротеина В и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет и старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию или комбинированную гиперлипидемию, когда ответ на диету и другие нефармакологические меры недостаточен. Сортис[®] показан для снижения общего холестерина и LDL-С у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим липидоснижающим методам лечения или если такие методы лечения недоступны. Кроме того, Сортис[®] также показан для предотвращения сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, которые, по оценкам, имеют высокий риск первого сердечно-сосудистого события, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска. Аторвастатин был впервые описан в EP 0 409 281.

[0006] US 2007 0014854 A1 и US 2007 0014864 A1 относятся к фармацевтической композиции в форме гранулята, где гранулят содержит активный фармацевтический ингредиент (API), имеющий плохую растворимость в воде, тесно связанную с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым сахаром, и необязательно или предпочтительно с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом, отличным от по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого сахара, где активный фармацевтический ингредиент имеет растворимость в воде менее чем около 20 мг/мл.

[0007] US 2010 0209495 A1 относится к грануляту для применения в фармацевтической композиции и получению фармацевтической композиции с использованием гранулята, где гранула содержит активный фармацевтический ингредиент (API), имеющий плохую растворимость в воде (т.е. менее чем около 1 мг/мл), который

тесно связан с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым гидрофильным полимером.

[0008] Комбинированные композиции, содержащие ингибитор абсорбции холестерина в комбинации с ингибитором HMG-CoA-редуктазы, уже известны.

[0009] WO 2011 002422 относится к фармацевтической композиции, содержащей эзетимиб и аторвастатин или их фармацевтически приемлемые соли, где оба активных вещества предварительно составлены в серию стадий производственного процесса для повышения растворимости эзетимиба. Эзетимиб и аторвастатин не отделяются друг от друга в отдельные слои; двухслойные таблетки не раскрываются. Для конечной таблетки не представлены ни данные по стабильности, ни данные по растворению. Говорят, что отдельная гранулированная композиция, содержащая эзетимиб (промежуточный продукт), демонстрирует скорость растворения более 90% в первые 10 минут.

[0010] Комбинированные композиции, содержащие эзетимиб и аторвастатин, также известны в виде отдельных слоев двухслойных таблеток.

[0011] Комбинированная композиция, содержащая эзетимиб и аторвастатин, коммерчески доступна в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, под торговым названием Атозет[®]. Продукт содержит 10 мг эзетимиба и 10 мг, 20 мг, 40 мг или 80 мг аторвастатина соли кальция тригидрата (2:1). Атозет[®] показан для снижения уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, аполипопротеина В, триглицеридов и холестерина липопротеинов не высокой плотности, а также для повышения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности у пациентов с первичной (гетерозиготной семейной и несемейной) гиперлипидемией или смешанной гиперлипидемией. Атозет[®] также показан для снижения повышенного общего холестерина и LDL-C у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим липидоснижающим методам лечения или если такие методы лечения недоступны.

[0012] В WO 2013 166114 раскрыта двухслойная таблетка, содержащая эзетимиб и аторвастатин или их фармацевтически приемлемые соли, имеющие профиль растворения, аналогичный отдельным активным веществам, и которая считается стабильной независимо от несовместимости обоих активных веществ. Однако по сравнению с препаратом сравнения Эзетрол[®], растворение в соответствии с WO 2013 166114 задерживается. В то время как Эзетрол[®] высвобождается в течение 10 минут в 95% от эзетимиба, который первоначально содержался в Эзетроле[®], комбинированный препарат в соответствии с WO 2013 166114 достигает высвобождения эзетимиба только 77% в течение 10 минут (WO 2013 166114, таблица 3).

[0013] EP 3 360 541 относится к двухслойной таблетке, содержащей аторвастатин кальция в первом слое и эзетимиб во втором слое, где массовое соотношение второго слоя к первому слою составляет от 0,05 до 8,0 и содержит по меньшей мере один полимер. Данные о стабильности и данные о растворении не представлены.

[0014] WO 2020 139237 относится к двухслойной таблетке, содержащей аторвастатин кальция в первом слое и эзетимиб во втором слое, где таблетка содержит по меньшей мере одно связующее вещество в каждом слое. Данные о стабильности и данные о растворении не представлены.

[0015] Свойства известных комбинированных продуктов эзетимиба и аторвастатина не являются удовлетворительными во всех отношениях. Хотя сообщалось, что аторвастатин более стабилен при pH от нейтрального до щелочного, такие условия наносят ущерб стабильности эзетимиб. Существует потребность в улучшенных пероральных лекарственных формах, которые включают фиксированные дозы эзетимиба и аторвастатина и которые эффективны при лечении аномальных уровней липидов. Лекарственные формы должны сочетать фармакологическую эффективность с адекватной физической стабильностью, а также химическую стабильность эзетимиба и аторвастатина. Кроме того, существует потребность в проверенном и надежном способе получения таких лекарственных форм.

[0016] Когда в состав комбинированного продукта входит более одного активного вещества, обычно по нормативным причинам, особенно в отношении биоэквивалентности, требуется, чтобы профиль растворения каждого активного ингредиента в комбинации был аналогичен профилю растворения двух эталонных продуктов, которые содержат только один из двух активных ингредиентов, а также профилю растворения эталонного комбинированного продукта. В данном случае эталонным продуктом, содержащим только эзетимиб, является Эзетрол[®], эталонным продуктом, содержащим только аторвастатин, является Сортис[®], а эталонным комбинированным продуктом является Атозет[®].

[0017] Основной проблемой в достижении желаемого профиля растворения нового комбинированного препарата является большая разница в массе таблеток между эталонным препаратом эзетимиб (Эзетрол[®]) и эталонным комбинированным препаратом (Атозет[®]). Таблетка Эзетрол[®], содержащая 10 мг эзетимиба, имеет общую массу около 100 мг, тогда как таблетка Атозет[®], дополнительно содержащая 10 мг, 20 мг, 40 мг или 80 мг аторвастатина кальция тригидрата (2:1), имеет общую массу около 300 мг, 400 мг, 600 мг и 1000 мг, соответственно. Особой проблемой являются высокие дозы (например, около 100 мг для Эзетрола[®] против примерно 600 мг и 1000 мг для Атозета[®]).

[0018] Таким образом, целью настоящего изобретения является создание твердой лекарственной формы, содержащей комбинацию эзетимиба и аторвастатина, которая демонстрирует по меньшей мере аналогичный профиль растворения по сравнению с Эзетрол[®], Сортис[®] и Атозет[®].

[0019] Значительная разница в весе таблеток также представляет собой серьезную проблему с точки зрения технологичности в производственном процессе, особенно когда каждое активное вещество содержится в отдельном слое. Это представляет собой проблему, особенно в процессе получения двухслойных таблеток, где, согласно общеизвестным данным, предпочтительно, чтобы первый слой имел больший или такой же вес, как и второй слой.

[0020] Таким образом, еще одной целью изобретения является создание твердой лекарственной формы, содержащей комбинацию эзетимиба и аторвастатина, которая может быть получена обычными производственными процессами. В частности, еще одной целью изобретения является создание отдельных фармацевтических препаратов, каждый из которых содержит один из двух активных ингредиентов, которые являются взаимозаменяемо полезными в качестве смесей для прессования либо для первого слоя, либо для второго слоя многослойной таблетки, предпочтительно двухслойной таблетки. Кроме того, целью настоящего изобретения является создание твердой лекарственной формы, содержащей комбинацию эзетимиба и аторвастатина, которая может быть предоставлена в различных дозировках (например, 10/10 мг, 10/20 мг, 10/40 мг и 10/80 мг) без необходимости значительного изменения композиции, т.е. эксципиентов и их индивидуального массового содержания. Твердая лекарственная форма должна обеспечивать получение, например, дозировки 10/10 мг и 10/80 мг из одной и той же смеси для прессования (смесей) только путем относительной корректировки количества смеси для прессования, содержащей аторвастатин.

[0021] Эзетимиб относится ко II классу биофармацевтической системы классификации (BCS) и быстро растворяется, что означает, что обычно 55% эзетимиба растворяется в течение 5 минут, а 90% эзетимиба растворяется в течение 10 минут. Общеизвестно, что таблетки с большей массой имеют более длительное время распада и, следовательно, более медленные профили растворения на начальной стадии распада и растворения.

[0022] Таким образом, дополнительной целью настоящего изобретения является создание лекарственных форм, имеющих сравнительно высокую общую массу, которые обеспечивают быстрый распад и быстрое высвобождение эзетимиба. В частности, дополнительной целью настоящего изобретения является создание твердой лекарственной

формы, содержащей эзетимиб и аторвастатин, которая имеет аналогичный, предпочтительно более быстрый профиль растворения по сравнению с Эзетролом[®].

[0023] Хотя обычно предпочтительно, чтобы массовое соотношение слоев в двухслойной таблетке не превышало 1:2, существует спрос на двухслойные таблетки, которые переносят массовые соотношения слоев от 1:1 до 1:4.

[0024] Таким образом, еще одной целью изобретения является создание твердой лекарственной формы, содержащей по меньшей мере два слоя, содержащих эзетимиб и аторвастатин в отдельных слоях, что обеспечивает надежный производственный процесс с хорошей технологичностью в лабораторных условиях и, в частности, в промышленных масштабах.

[0025] Таким образом, изобретение направлено на разработку и получение твердой лекарственной формы, содержащей эзетимиб и аторвастатин, предпочтительно в отдельных слоях, которая имеет аналогичный или даже более быстрый профиль растворения по сравнению с Ezetrol[®], Sortis[®] и Atozet[®] и которая успешно преодолевает недостатки предшествующего уровня техники.

[0026] Одна или более из вышеуказанных целей были достигнуты с помощью заявленного объекта изобретения в формуле изобретения.

[0027] Изобретение относится к твердой лекарственной форме, содержащей эзетимиб и аторвастатин в отдельных слоях, которая обеспечивает улучшенный профиль растворения, отличную физическую стабильность, улучшенную химическую стабильность, хорошую биодоступность и длительный срок хранения. Твердая лекарственная форма согласно изобретению может быть получена с помощью надежного производственного процесса с хорошей технологичностью на лабораторном и промышленном уровне.

[0028] В соответствии с изобретением предложены твердые лекарственные формы, содержащие по меньшей мере два слоя, содержащие эзетимиб в комбинации с аторвастатином, включая его соли, сольваты, гидраты, энантиомеры и любые их полиморфы, где эзетимиб и аторвастатин присутствуют в отдельных слоях.

[0029] Первый аспект изобретения относится к твердой фармацевтической лекарственной форме, содержащей

- слой эзетимиба, содержащий (i) эзетимиб, его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват; (ii) первый разбавитель; (iii) необязательно второй разбавитель; и (iv) необязательно первое связующее вещество;

предпочтительно, где слой эзетимиба содержит интрагранулярную фазу и необязательно экстрагранулярную фазу; и

- слой аторвастатина, содержащий аторвастатин, его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват;

предпочтительно, где слой аторвастатина содержит интрагранулярную фазу и необязательно экстрагранулярную фазу;

где

- первый разбавитель слоя эзетимиба представляет собой сахарный спирт; предпочтительно, маннит; и/или

- необязательно первое связующее вещество в слое эзетимиба представляет собой поливинилпирролидон.

[0030] Неожиданно было обнаружено, что твердые лекарственные формы согласно изобретению являются улучшенными и эффективными при лечении аномальных уровней липидов. Они сочетают фармакологическую эффективность с адекватной физической стабильностью, а также химическую стабильность эзетимиба и аторвастатина. Кроме того, они могут быть получены проверенным и надежным способом получения.

[0031] Кроме того, неожиданно было обнаружено, что твердые лекарственные формы согласно изобретению демонстрируют по меньшей мере профиль растворения, аналогичный профилю растворения эталонных продуктов Ezetrol[®], Sortis[®] и Atozet[®].

[0032] Кроме того, неожиданно было обнаружено, что твердые лекарственные формы согласно изобретению могут быть получены с помощью обычных производственных процессов. В частности, они могут быть получены из отдельных фармацевтических препаратов (смесей для прессования), каждый из которых содержит один из двух активных ингредиентов, которые являются взаимозаменяемо полезными в качестве смесей для прессования либо для первого слоя, либо для второго слоя многослойной таблетки, предпочтительно двухслойной таблетки. Кроме того, они могут быть представлены в различных дозировках (например, 10/10 мг, 10/20 мг, 10/40 мг и 10/80 мг) без необходимости значительного изменения композиции, т.е. эксципиентов и их индивидуального массового содержания. Твердая лекарственная форма позволяет получать, например, дозировки 10/10 мг и 10/80 мг из одной и той же смеси для прессования (смесей) только путем относительной корректировки количества смеси для прессования, содержащей аторвастатин.

[0033] Кроме того, неожиданно было обнаружено, что твердые лекарственные формы согласно изобретению могут иметь сравнительно высокую общую массу, но, тем не менее, обеспечивают быстрый распад и быстрое высвобождение эзетимиба. В частности, они имеют аналогичный и даже более быстрый профиль растворения по сравнению с референтным препаратом Эзетрол[®].

[0034] Кроме того, неожиданно было обнаружено, что твердые лекарственные формы согласно изобретению могут быть получены с помощью надежного производственного процесса с хорошей технологичностью в лабораторных условиях и, в частности, в промышленных масштабах.

[0035] Фиг. 1 описывает профиль растворения эзетимиба для таблетки, покрытой пленочной оболочкой, согласно примеру 3g.

[0036] Фиг. 2 описывает профиль растворения аторвастатина для таблетки, покрытой пленочной оболочкой, согласно примеру 3g.

[0037] В особенно предпочтительных вариантах осуществления твердая фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению содержит

- слой эзетимиба, содержащий эзетимиб, его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват и первый разбавитель; предпочтительно, где слой эзетимиба содержит интрагранулярную фазу и необязательно экстрагранулярную фазу; и

- слой аторвастатина, содержащий аторвастатин, его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват; предпочтительно, где слой аторвастатина содержит интрагранулярную фазу и необязательно экстрагранулярную фазу,

где первый разбавитель слоя эзетимиба представляет собой сахарный спирт.

[0038] В других особенно предпочтительных вариантах осуществления твердая фармацевтическая лекарственная форма согласно изобретению содержит

- слой эзетимиба, содержащий эзетимиб, его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват; первый разбавитель; необязательно второй разбавитель; и необязательно первое связующее вещество; предпочтительно, где слой эзетимиба содержит интрагранулярную фазу и необязательно экстрагранулярную фазу; и

- слой аторвастатина, содержащий аторвастатин, его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват; предпочтительно, где слой аторвастатина содержит интрагранулярную фазу и необязательно экстрагранулярную фазу;

где необязательно первое связующее вещество слоя эзетимиба представляет собой поливинилпирролидон.

[0039] В других особенно предпочтительных вариантах осуществления твердая фармацевтическая лекарственная форма содержит

- слой эзетимиба, содержащий эзетимиб, его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват; первый разбавитель; второй разбавитель; и первое связующее вещество; предпочтительно, где слой эзетимиба содержит интрагранулярную фазу и необязательно экстрагранулярную фазу; и

- слой аторвастатина, содержащий аторвастатин, его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват; предпочтительно, где слой аторвастатина содержит интрагранулярную фазу и необязательно экстрагранулярную фазу;

где первое связующее вещество слоя эзетимиба представляет собой поливинилпирролидон.

[0040] Твердая лекарственная форма согласно изобретению содержит по меньшей мере два активных вещества, в частности ингибитор абсорбции холестерина в комбинации с одним или более ингибиторами HMG-CoA-редуктазы, где активные вещества присутствуют в отдельных слоях. Более конкретно, твердая лекарственная форма согласно изобретению содержит эзетимиб в комбинации с аторвастатином, включая его соли, сольваты, гидраты, энантиомеры и любые их полиморфы, где эзетимиб и аторвастатин присутствуют в отдельных слоях. Предпочтительно, твердая лекарственная форма согласно изобретению представляет собой двухслойную таблетку, предпочтительно двухслойную таблетку, покрытую пленочной оболочкой, которая содержит эзетимиб в комбинации с аторвастатином, включая его соли, сольваты, гидраты, энантиомеры и любые их полиморфы, где эзетимиб и аторвастатин присутствуют в отдельных слоях.

[0041] В соответствии с изобретением и, если не указано иное, все количественные показатели предоставляются в зависимости от массы или соотношения масс/масса, в зависимости от обстоятельств. Если активная фармацевтическая субстанция используется в форме фармацевтически приемлемой соли, следует учитывать массу всей соли, включая массовый компонент противоиона. Если активное фармацевтическое вещество используется в форме сольвата или гидрата, дополнительную массу, связанную с компонентами растворителя или воды в веществе следует игнорировать. То есть теоретическую массу безводного чистого вещества (или его фармацевтически приемлемой соли и/или гидрата или сольвата, если применимо) следует рассчитывать и рассматривать в связи с изобретением.

[0042] Термин «по существу все количество» означает по меньшей мере 95 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 98 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 99 мас.%.

[0043] Термин «слой», используемый в настоящем документе, обозначает слой в многослойной таблетке, где по меньшей мере два активных вещества не находятся в непосредственном контакте и что они отделены друг от друга (за исключением границы раздела слоев). Термин «слой» относится к физической части твердой лекарственной формы, содержащей по меньшей мере два слоя, где компоненты одного слоя не смешиваются с компонентами другого слоя композиции. В частности, уменьшается

взаимодействие между компонентами одного слоя и компонентами другого слоя. Многослойная таблетка согласно изобретению имеет по меньшей мере 2 слоя, например, двухслойная таблетка включает прессование двух препаратов, содержащих активное вещество, в один твердую пероральную лекарственную форму при сохранении физического разделения препаратов путем наложения слоев один на другой. Согласно изобретению слой предпочтительно формировали из смеси для прессования, которая состоит из по меньшей мере одного активного вещества и одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

[0044] Термин «смесь для прессования», используемый в настоящем документе, обозначает смесь по меньшей мере одного активного вещества и одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

[0045] Предпочтительно, слой эзетимиба содержит интрагранулярную фазу и необязательно экстрагранулярную фазу; и/или слой аторвастатина содержит интрагранулярную фазу и необязательно экстрагранулярную фазу. Термины «интрагранулярная фаза» и «экстрагранулярная фаза» известны специалисту в данной области техники и используются в общепринятом значении. Поскольку слой эзетимиба и/или слой аторвастатина предпочтительно получали из смеси для прессования, содержащей гранулят, необязательно смешанный с одним или более эксципиентами, гранулят и его компоненты образуют интрагранулярную фазу, тогда как необязательно присутствующие одно или более эксципиентов образуют экстрагранулярную фазу.

[0046] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения слой эзетимиба содержит интрагранулярную фазу и экстрагранулярную фазу, тогда как слой аторвастатина содержит интрагранулярную фазу, но не экстрагранулярную фазу.

[0047] Твердая лекарственная форма согласно изобретению содержит эзетимиб и аторвастатин в качестве активных веществ в отдельных слоях и одно или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, таких как один или более разбавителей, один или более смазывающих веществ, один или более скользящих веществ, один или более разрыхлителей, один или более связующих веществ и т.п. Термин "эксципиент" в данном контексте относится к любому фармацевтически приемлемому веществу, которое не имеет терапевтической активности как таковой. Фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть, например, выбраны из разбавителей, смазывающих веществ, скользящих веществ, разрыхлителей и связующих веществ. В предпочтительных вариантах осуществления твердая лекарственная форма согласно изобретению может дополнительно содержать любые другие фармацевтически приемлемые эксципиенты, которые могут быть выбраны среди любого известного уровня техники для твердых

лекарственных форм, как описано, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Edited by Loyd V. Allen, Jr, Pharmaceutical Press, 22 Edition, 2012. Отдельные эксципиенты могут обладать полифункциональными свойствами в твердой лекарственной форме согласно изобретению, например, могут обладать как свойствами, улучшающими распад, так и связывающими свойствами или как смазывающими, так и скользящими свойствами или могут обладать наполняющими, связывающими и свойствами, улучшающими распад.

[0048] Эксципиенты могут быть разделены на части, где первая часть содержится в слое эзетимиба, а вторая часть содержится в слое аторвастатина. Для целей описания, когда более одного представителя конкретного эксципиента содержится в твердых фармацевтических лекарственных формах, указанные представители предпочтительно пронумерованы, такие как «первый разбавитель», «второй разбавитель», «третий разбавитель» и «четвертый разбавитель»; «первое связующее вещество» и «второе связующее вещество»; «первый разрыхлитель», «второй разрыхлитель» и «третий разрыхлитель»; «первый увлажняющий агент» и «второй увлажняющий агент». Когда эти эксципиенты содержатся в одном и том же слое твердой лекарственной формы, они отличаются друг от друга. Однако, когда эти эксципиенты содержатся в разных слоях твердой лекарственной формы, они могут отличаться друг от друга или могут быть одинаковыми. Например, первый разрыхлитель и третий разрыхлитель согласно изобретению представляют собой кроскармеллозу натрия, первый разрыхлитель содержится в слое эзетимиба, а третий разрыхлитель содержится в слое аторвастатина. Аналогичным образом, например, второй разбавитель и четвертый разбавитель согласно изобретению могут быть микрокристаллической целлюлозой, необязательно силицированной, причем второй разбавитель содержится в слое эзетимиба, а четвертый разбавитель содержится в слое аторвастатина.

[0049] Если прямо не указано иное, все ссылки на USP (Фармакопея США, Ph. Eur. (Европейская фармакопея), ASTM (Американское общество по испытанию материалов), EN ISO (EN - Европейский комитет по стандартизации, ISO - Международная организация по стандартизации) и т.п. относятся к официальной версии, действующей с 1 июля 2021 года.

[0050] Термин «эзетимиб», используемый в настоящем документе, обозначает эзетимиб в любой известной форме или любой полиморфной форме, известной из уровня техники. Эзетимиб, используемый в твердой лекарственной форме согласно изобретению, может быть получен в соответствии с любым производственным процессом, известным из уровня техники.

[0051] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения эзетимиб, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват присутствуют в несолевой несольватированной форме эзетимиба.

[0052] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения массовое содержание эзетимиба, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата составляет:

- по меньшей мере 1,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 1,5 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 2,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 3,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 3,5 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 4,0 мас.% и, в частности, по меньшей мере 4,5 мас.%;

- не более 9,5 мас.%, предпочтительно не более 9,0 мас.%, более предпочтительно не более 8,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 8,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 7,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 7,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 6,5 мас.% и, в частности, не более 6,0 мас.% и/или

- в пределах $5,0 \pm 0,5$ мас.% или $5,5 \pm 0,5$ мас.%;

которое в каждом случае выражается как эквивалентная масса по отношению к несольевой несольватированной форме эзетимиба и по отношению к общей массе слоя эзетимиба.

[0053] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения по существу все количество эзетимиба, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, содержащегося в лекарственной форме, присутствует в слое эзетимиба.

[0054] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения по существу все количество эзетимиба, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, содержащегося в слое эзетимиба, присутствует в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба.

[0055] Эзетимиб в соответствии с изобретением характеризуется распределением частиц по размерам (PSD), как определено методом лазерной дифракции, таким как Malvern Master Sizer, предпочтительно в соответствии с USP <429> "Laser Diffraction Measurement of Particle Size".

[0056] В предпочтительных вариантах осуществления частицы эзетимиба в твердой лекарственной форме, содержащей по меньшей мере два слоя по изобретению, имеют значение $d(0,9)$ менее 50 мкм, предпочтительно менее 30 мкм и более предпочтительно менее 15 мкм. В предпочтительных вариантах осуществления частицы эзетимиба в твердой лекарственной форме, содержащей по меньшей мере два слоя по изобретению, имеют значение $d(0,5)$ менее 20 мкм, предпочтительно менее 15 мкм и более предпочтительно менее 10 мкм. В предпочтительных вариантах осуществления частицы эзетимиба в твердой лекарственной форме, содержащей по меньшей мере два слоя по

изобретению, имеют значение $d(0,1)$ менее 15 мкм, предпочтительно менее 10 мкм и более предпочтительно менее 5 мкм.

[0057] В предпочтительных вариантах осуществления эзетимиб присутствует в твердой лекарственной форме, содержащей по меньшей мере два слоя в количестве от 0,1 до 12 мас.%, предпочтительно в количестве от 0,5 до 8 мас.% и более предпочтительно в количестве от 1 до 4 мас.% от конечной композиции (т.е. твердой лекарственной формы).

[0058] Термин "аторвастатин", используемый в настоящем документе, обозначает аторвастатин в любой из его фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов, энантиомеров и любой их смеси в любой фармацевтически приемлемой полиморфной форме. Предпочтительно аторвастатин присутствует в форме аторвастатина кальция тригидрата (2:1). Аторвастатин, используемый в твердой лекарственной форме согласно изобретению, может быть получен в соответствии с любым производственным процессом, известным из уровня техники.

[0059] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения аторвастатин, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват присутствуют в форме аторвастатина кальция тригидрата (2:1); предпочтительно аторвастатина кальция тригидрата (2:1).

[0060] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения массовое содержание аторвастатина, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата составляет:

- по меньшей мере 6,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 6,5 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 7,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 7,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 8,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 8,5 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 9,0 мас.% и, в частности, по меньшей мере 9,5 мас.%;

- не более 17 мас.%, предпочтительно не более 16,5 мас.%, более предпочтительно не более 16 мас.%, еще более предпочтительно не более 15,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 15 мас.%, еще более предпочтительно не более 14,5 мас.%, наиболее предпочтительно не более 14 мас.% и, в частности, не более 13,5 мас.% и/или

- в пределах $10 \pm 1,0$ мас.%, $11 \pm 2,0$ мас.%, $11 \pm 1,0$ мас.%, $12 \pm 2,0$ мас.% $12 \pm 1,0$ мас.%; или $13 \pm 1,0$ мас.%;

которое в каждом случае выражается в виде фактической массы аторвастатина, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата и относительно общей массы слоя аторвастатина.

[0061] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения по существу все количество аторвастатина, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, содержащегося в лекарственной форме, присутствует в слое аторвастатина.

[0062] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения по существу все количество аторвастатина, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, содержащегося в слое аторвастатина, присутствует в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина.

[0063] Аторвастатин в соответствии с изобретением характеризуется распределением частиц по размерам (PSD), как определено методом лазерной дифракции, таким как Malvern Master Sizer, предпочтительно в соответствии с USP <429> "Laser Diffraction Measurement of Particle Size".

[0064] В предпочтительных вариантах осуществления частицы аторвастатина в твердой лекарственной форме, содержащей по меньшей мере два слоя по изобретению, имеют значение $d(0,9)$ менее 70 мкм, предпочтительно менее 50 мкм и более предпочтительно менее 30 мкм. В предпочтительных вариантах осуществления частицы аторвастатина в твердой лекарственной форме, содержащей по меньшей мере два слоя по изобретению, имеют значение $d(0,5)$ менее 40 мкм, предпочтительно менее 25 мкм и более предпочтительно менее 15 мкм. В предпочтительных вариантах осуществления частицы аторвастатина в твердой лекарственной форме, содержащей по меньшей мере два слоя по изобретению, имеют значение $d(0,1)$ менее 15 мкм, предпочтительно менее 10 мкм и более предпочтительно менее 5 мкм.

[0065] В предпочтительных вариантах осуществления аторвастатин присутствует в твердой лекарственной форме, содержащей по меньшей мере два слоя в количестве от 1 до 20 мас.%, предпочтительно в количестве от 2 до 15 мас.% и более предпочтительно в количестве от 3 до 12 мас.% от конечной композиции (т.е. твердой лекарственной формы).

[0066] Слой эзетимиба содержит первый разбавитель, необязательно второй разбавитель и необязательно первое связующее вещество. Слой эзетимиба может дополнительно содержать одно или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые могут быть, например, выбраны из разбавителей, смазывающих веществ, скользящих веществ, разрыхлителей, связующих веществ, смачивающих агентов, красителей и т.п.

[0067] Фармацевтически приемлемые эксципиенты твердой лекарственной формы согласно изобретению, присутствующие в слое эзетимиба, могут присутствовать в относительных количествах, как показано в следующей таблице 1. Показания к

количеству в следующих таблицах можно понимать как показания в частях по массе слоя эзетимиба.

Таблица 1: Список фармацевтически приемлемых ингредиентов, присутствующих в слое эзетимиба

[мас. %]	Предпочтительно	Более предпочтительно	Еще более предпочтительно
Эзетимиб	1-15	2,5-10	4-7
Разбавитель (-и)	5-95	10-90	15-65
Смазывающее вещество (-а) (-ие)	0,1-5	0,5-4	1-3
Скользящее вещество (-а) (-ие)	0,1-4	0,3-3	0,5-2
Разрыхлитель (-и)	1-15	3-12	5-10
Смачивающий агент (-ы) (-ие)	0,5-8	1-6	2-4
Краситель (-и)	0,01-1	0,05-0,5	0,1-0,3
Связующее вещество (-а) (-ие)	0,5-8	1-5	1,5-4,5

[0068] Слой аторвастатина может дополнительно содержать одно или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые могут быть, например, выбраны из разбавителей, смазывающих веществ, скользящих веществ, разрыхлителей, связующих веществ, основных солей щелочных или щелочноземельных металлов (стабилизирующих агентов), смачивающих агентов, красителей и тому подобного.

[0069] Фармацевтически приемлемые эксципиенты твердой лекарственной формы согласно изобретению, присутствующие в слое аторвастатина, могут присутствовать в относительных количествах, как показано в следующей таблице 2. Показания к количеству в следующих таблицах можно понимать как показания в частях по массе слоя аторвастатина.

Таблица 2: Список предпочтительных фармацевтически приемлемых ингредиентов, присутствующих в слое аторвастатина

[мас. %]	Предпочтительно	Более	Еще более
----------	-----------------	-------	-----------

		предпочтительно	предпочтительно
Аторвастатин	5-20	7-16	9-14
Разбавитель (-и)	10-70	15-60	18-50
Смазывающее (-ие) вещество (-а)	0,1-3	0,3-2	0,5-1
Скользящее (-ие) вещество (-а)	0,1-4	0,3-3	0,5-2
Разрыхлитель (-и)	1-16	3-13	5-10
Основная (-ые) соль (-и) щелочных или щелочноземельных металлов	10-60	20-50	30-42
Смачивающий (-ие) агент (-ы)	0,1-3	0,3-2	0,5-1
Связующее (-ие) вещество (-а)	0,5-10	1,5-7	2,5-4

[0070] В предпочтительных вариантах осуществления толщина слоя эзетимиба составляет от 1,0 до 4,6 мм, предпочтительно от 1,3 до 4,2 мм и более предпочтительно от 1,6 до 3,8 мм.

[0071] В предпочтительных вариантах осуществления толщина слоя эзетимиба для таблеток эзетимиб/аторвастатин 10/10 мг, покрытых пленочной оболочкой, составляет от 1,5 до 4,5 мм, предпочтительно от 1,7 до 4,1 мм и более предпочтительно от 1,9 до 2,7 мм.

[0072] В предпочтительных вариантах осуществления толщина слоя эзетимиба для таблеток эзетимиб/аторвастатин 10/20 мг, покрытых пленочной оболочкой, составляет от 1,0 до 3,5 мм, предпочтительно от 1,3 до 3,2 мм и более предпочтительно от 1,6 до 2,9 мм.

[0073] В предпочтительных вариантах осуществления толщина слоя эзетимиба для таблеток эзетимиб/аторвастатин 10/40 мг, покрытых пленочной оболочкой, составляет от 1,2 до 3,1 мм, предпочтительно от 1,5 до 2,9 мм и более предпочтительно от 1,8 до 2,6 мм.

[0074] В предпочтительных вариантах осуществления толщина слоя эзетимиба для таблеток эзетимиб/аторвастатин 10/80 мг, покрытых пленочной оболочкой, составляет от 1,2 до 4,6 мм, предпочтительно от 1,6 до 4,2 мм и более предпочтительно от 2,0 до 3,8 мм.

[0075] Толщина слоя определяется с использованием любого метода, известного из уровня техники, например, оптического микроскопа (например, стереомикроскопа) или любых других подобных методов, известных в данной области техники.

[0076] В предпочтительных вариантах осуществления толщина слоя аторвастатина составляет от 0,6 до 5,4 мм, предпочтительно от 0,9 до 5,0 мм и более предпочтительно от 1,2 до 4,6 мм.

[0077] В предпочтительных вариантах осуществления толщина слоя аторвастатина для таблеток эзетимиб/аторвастатин 10/10 мг, покрытых пленочной оболочкой, составляет

от 0,6 до 2,7 мм, предпочтительно от 0,9 до 2,4 мм и более предпочтительно от 1,2 до 2,1 мм.

[0078] В предпочтительных вариантах осуществления толщина слоя аторвастатина для таблеток эзетимиб/аторвастатин 10/20 мг, покрытых пленочной оболочкой, составляет от 1,0 до 3,5 мм, предпочтительно от 1,3 до 3,2 мм и более предпочтительно от 1,6 до 2,9 мм.

[0079] В предпочтительных вариантах осуществления толщина слоя аторвастатина для таблеток эзетимиб/аторвастатин 10/40 мг, покрытых пленочной оболочкой, составляет от 1,8 до 4,0 мм, предпочтительно от 2,1 до 3,9 мм и более предпочтительно от 2,4 до 3,4 мм.

[0080] В предпочтительных вариантах осуществления толщина слоя аторвастатина для таблеток эзетимиб/аторвастатин 10/80 мг, покрытых пленочной оболочкой, составляет от 2,9 до 5,4 мм, предпочтительно от 3,3 до 5,0 мм и более предпочтительно от 3,7 до 4,6 мм.

[0081] Толщина слоя определяется с использованием любого метода, известного из уровня техники, например, оптического микроскопа (например, стереомикроскопа) или любых других подобных методов, известных в данной области техники.

[0082] В предпочтительных вариантах осуществления массовое соотношение слоя эзетимиба и слоя аторвастатина составляет от 0,1 до 6, предпочтительно от 0,15 до 4 и более предпочтительно от 0,2 до 2.

[0083] В предпочтительных вариантах осуществления твердая лекарственная форма согласно изобретению может в дополнение к эзетимибу и аторвастатину дополнительно содержать одно или более любых других активных веществ, подходящих для лечения аномальных уровней липидов и/или любое другое одно или более активных веществ, которые оказывают благоприятное воздействие на указанного пациента.

[0084] В предпочтительных вариантах осуществления твердая лекарственная форма в соответствии с изобретением может в дополнение к эзетимибу и аторвастатину дополнительно содержать одно или более любых других активных веществ, подходящих для лечения аномальных уровней липидов и/или любое одно или более активных веществ, которые демонстрируют благоприятное воздействие на указанного пациента, например, бемпедовая кислота, фибраты (например, фенофибрат, пемафибрат), секвестранты желчных кислот (например, колестирамин, колестипол, коулезлам), никотиновая кислота и ее производные, омега-3-триглицеиды, включая другие сложные эфиры и кислоты (например, эйкозапентаеновую кислоту, докозагексаеновую кислоту), ацетилсалициловую кислоту, антигипертензивные средства (например, периндоприл, эналаприл, рамиприл,

лизиноприл, валсартан, лозартан, телмисартан, кандесартан, олмесартан, амлодипин, лерканидипин, лацидипин, гидрохлоротиазид, индапамид, хлорталидон, спиронолактон, метопролол, бисопролол, небиволол, атенолол) или противодиабетические средства (например, метформин, глимепирид, глипизид, гликлазид, пиоглитазон, розиглитазон, ситаглиптин, вилдаглиптин, гемиглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин).

[0085] В предпочтительных вариантах осуществления твердая лекарственная форма согласно изобретению может в дополнение к эзимибу и аторвастатину дополнительно содержать одно или более любых других активных веществ, подходящие для включения в ту же композицию, такие как, например, бемпедовая кислота, фибраты (например, фенофибрат, пемафибрат), секвестранты желчных кислот (например, колестирамин, колестипол, коулезлам), никотиновая кислота и ее производные, омега-3-триглицериды, включая другие сложные эфиры и кислоты (например, эйкозапентаеновую кислоту, докозагексаеновую кислоту), ацетилсалициловую кислоту, антигипертензивные средства (например, периндоприл, эналаприл, рамиприл, лизиноприл, валсартан, лозартан, телмисартан, кандесартан, олмесартан, амлодипин, лерканидипин, лацидипин, гидрохлоротиазид, индапамид, хлорталидон, спиронолактон, метопролол, бисопролол, небиволол, атенолол) или противодиабетические средства (например, метформин, глимепирид, глипизид, гликлазид, пиоглитазон, розиглитазон, ситаглиптин, вилдаглиптин, гемиглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин).

[0086] В предпочтительных вариантах осуществления твердую лекарственную форму согласно изобретению применяют для лечения гиперхолестеринемии (первичной гиперхолестеринемии [гетерозиготной семейной и несемейной], смешанной гиперлипидемии или гомозиготной семейной гиперхолестеринемии) или для снижения риска сердечно-сосудистых событий.

[0087] В других предпочтительных вариантах осуществления твердая лекарственная форма согласно изобретению не содержит каких-либо других фармацевтически активных ингредиентов, кроме эзимиба, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата и аторвастатина, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

[0088] Твердая лекарственная форма согласно изобретению представляет собой твердую лекарственную форму, содержащую по меньшей мере два слоя. Предпочтительная твердая лекарственная форма представляет собой таблетку, покрытую или не покрытую оболочкой. Предпочтительно, твердая лекарственная форма согласно

изобретению представляет собой двухслойную таблетку, предпочтительно двухслойную таблетку с покрытием.

[0089] В предпочтительных вариантах осуществления таблетка представляет собой таблетку, покрытую оболочкой. Если покрытие наносится на твердый фармацевтический препарат, оно предпочтительно состоит из по меньшей мере одного пленкообразующего полимера для покрытия и по меньшей мере одного дополнительного фармацевтически приемлемого эксципиента, которое может быть выбрано из, но не ограничиваясь этим, пластификаторов, агентов, препятствующих слипанию, пигментов и красителей, порообразующих агентов и любой их смеси. Пленкообразующие полимеры для покрытия предпочтительно выбраны из, но не ограничиваясь этим, простых эфиров целлюлозы, таких как низкомолекулярная гидроксипропилметилцеллюлоза и низкомолекулярная гидроксипропилцеллюлоза, поливиниловый спирт, сополимеры винилового спирта и этиленгликоля, такие как Kollicoat[®] IR и/или Kollicoat[®] Protect производства BASF. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения могут быть использованы готовые к применению продукты для пленочного покрытия, такие как Opadry[®].

[0090] Толщина покрытия может быть в диапазоне, например, от 5 до 100 мкм, предпочтительно от 10 до 80 мкм и наиболее предпочтительно от 20 до 50 мкм.

[0091] В предпочтительных вариантах осуществления, твердая лекарственная форма согласно изобретению в условиях *in vitro* в соответствии со способом USP с использованием лопастной мешалки необязательно снабженным 7-витковым спиральным грузилом, при 75 об/мин и $37 \pm 0,5$ °C в 900 мл фосфатного буфера при pH 6,8 с 0,2% мас./об. Tween 80 высвобождает через 5 минут по меньшей мере 50% эзетимиба, который первоначально содержался в лекарственной форме в количестве, предпочтительно по меньшей мере 55%, более предпочтительно по меньшей мере 60%, еще более предпочтительно по меньшей мере 65%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 70% и, в частности, по меньшей мере 75%.

[0092] В предпочтительных вариантах осуществления твердая лекарственная форма согласно изобретению в условиях *in vitro* в соответствии со способом USP с использованием лопастной мешалки, необязательно оснащенная 7-спиральным грузилом, при 75 об/мин и $37 \pm 0,5$ °C в 900 мл 0,005 М HCl высвобождает через 5 минут по меньшей мере 10% содержания аторвастатина, которое первоначально содержалось в лекарственной форме, предпочтительно по меньшей мере 15%, более предпочтительно по меньшей мере 20%, еще более предпочтительно по меньшей мере 25%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 30%.

[0093] В предпочтительных вариантах осуществления слой эзетимиба получали влажным гранулированием; предпочтительно водным влажным гранулированием.

[0094] В предпочтительных вариантах осуществления слой аторвастатина получали влажным гранулированием; предпочтительно водным влажным гранулированием.

[0095] Твердая лекарственная форма согласно изобретению может содержать один или более разбавителей (наполнителей). Разбавители выбраны, но не ограничиваются этим, из лактозы (например, безводной или гидратной или аморфной (частично или полностью)), полисахаридов (например, крахмалов или целлюлоз), моносахаридов, дисахаридов, олигосахаридов, сахарных спиртов, неорганических солей фосфорной кислоты, неорганических солей и любой их смеси. Крахмал может быть выбран из частично или полностью прежелатинизированного крахмала, кукурузного крахмала, пшеничного крахмала, рисового крахмала, крахмала тапиоки, картофельного крахмала и любой их смеси. Целлюлоза может быть выбрана из порошкообразной целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силицированной микрокристаллической целлюлозы, совместно обработанной микрокристаллической целлюлозы с другими эксципиентами, такими как лактоза, крахмал, диоксид кремния, маннит и т.д., и любой их смеси. Моносахариды, дисахариды, олигосахариды и сахарные спирты могут быть выбраны из глюкозы, фруктозы, сахарозы, моногидрата лактозы, безводной лактозы, α -лактозы, β -лактозы, рафинозы, изомальтозы, трегалозы, декстратов, маннита, эритрита, сорбита, мальтита, ксилита, лактита, сжимаемых сахаров и их смесей. Маннит, микрокристаллическая целлюлоза, которая необязательно может быть силицированной, и лактоза являются предпочтительными разбавителями.

[0096] Слой эзетимиба твердой фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению содержит первый разбавитель.

[0097] В предпочтительных вариантах осуществления первый разбавитель представляет собой сахарный спирт; предпочтительно выбранный из группы, состоящей из маннита, сорбита, мальтита, ксилита, лактита и эритрита и их смесей; более предпочтительно маннита.

[0098] В предпочтительных вариантах осуществления по существу все количество первого разбавителя содержится в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба.

[0099] В предпочтительных вариантах осуществления массовое содержание первого разбавителя составляет:

- по меньше мере 7,5 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 10 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 12,5 мас.%, еще более предпочтительно по

меньшей мере 15 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 17,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 20 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 22,5 мас.% и, в частности, по меньшей мере 25 мас.%;

- не более 72,5 мас.%, предпочтительно не более 70 мас.%, более предпочтительно не более 67,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 65 мас.%, еще более предпочтительно не более 62,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 60 мас.%, наиболее предпочтительно не более 57,5 мас.% и, в частности, не более 55 мас.% и/или

- в пределах $30 \pm 5,0$ мас.%, 35 ± 10 мас.%, $35 \pm 5,0$ мас.%, 40 ± 10 мас.%, $40 \pm 5,0$ мас.%, 45 ± 10 мас.%, $45 \pm 5,0$ мас.% или $50 \pm 5,0$ мас.%;

в каждом случае относительно общей массы слоя эзетимиба.

[0100] Слой эзетимиба твердой фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению необязательно содержит второй разбавитель, где второй разбавитель отличается от первого разбавителя.

[0101] В особенно предпочтительных вариантах осуществления слой эзетимиба твердой фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению содержит второй разбавитель, который отличается от первого разбавителя.

[0102] В предпочтительных вариантах осуществления по меньшей мере часть по существу общего количества второго разбавителя содержится в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба.

[0103] В предпочтительных вариантах осуществления по существу все количество второго разбавителя содержится в экстрагранулярной фазе слоя эзетимиба.

[0104] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения второй разбавитель выбран из группы, состоящей из:

- лактозы; предпочтительно безводной лактозы, лактозогидрата, частично аморфной лактозы, полностью аморфной лактозы;

- крахмала или производных крахмала; предпочтительно частично или полностью прежелатинизированного крахмала, кукурузного крахмала, пшеничного крахмала, рисового крахмала, крахмала тапиоки, картофельного крахмала;

- целлюлозы или производных целлюлозы; предпочтительно порошкообразной целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силицированной микрокристаллической целлюлозы, совместно обработанной микрокристаллической целлюлозы с другими эксципиентами, такими как лактоза, крахмал, диоксид кремния и маннит;

- моносахаридов, дисахаридов, олигосахаридов и сахарных спиртов; предпочтительно глюкозы, фруктозы, сахарозы, моногидрата лактозы, безводной лактозы, α -лактозы, β -лактозы, рафинозы, изомальтозы, трегалозы, декстратов, маннита, эритрита, сорбита, мальтита, ксилита, лактита или пресованных сахаров; и

- их смесей;

предпочтительно микрокристаллической целлюлозы, которая необязательно может быть силицированной, моногидрата лактозы и их смеси; более предпочтительно микрокристаллической целлюлозы, которая необязательно может быть силицированной.

[0105] В предпочтительных вариантах осуществления массовое содержание второго разбавителя составляет:

- по меньшей мере 8,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 10 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 12 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 14 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 16 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 18 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 20 мас.% и, в частности, по меньшей мере 22 мас.%;

- не более 71 мас.%, предпочтительно не более 69 мас.%, более предпочтительно не более 67 мас.%, еще более предпочтительно не более 65 мас.%, еще более предпочтительно не более 63 мас.%, еще более предпочтительно не более 61 мас.%, наиболее предпочтительно не более 59 мас.% и, в частности, не более 57 мас.% и/или

- в пределах $25 \pm 5,0$ мас.%, 30 ± 10 мас.%, $30 \pm 5,0$ мас.%, 35 ± 10 мас.%, $35 \pm 5,0$ мас.%, 40 ± 10 мас.%, $40 \pm 5,0$ мас.%, 45 ± 10 мас.%, $45 \pm 5,0$ мас.% или $50 \pm 5,0$ мас.%;

в каждом случае относительно общей массы слоя эзетимиба.

[0106] В предпочтительных вариантах осуществления слой эзетимиба не содержит лактозы, то есть ни моногидрата лактозы, ни дигидрата лактозы, ни безводной лактозы, ни высушенной распылением лактозы, ни кристаллической лактозы, ни частично аморфной лактозы, ни полностью аморфной лактозы.

[0107] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения слой аторвастатина содержит третий разбавитель; предпочтительно лактозу; более предпочтительно моногидрат лактозы.

[0108] В предпочтительных вариантах осуществления по меньшей мере часть по существу общего количества третьего разбавителя содержится в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина.

[0109] В предпочтительных вариантах осуществления массовое содержание третьего разбавителя составляет:

- по меньшей мере 5,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 7,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 9,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 11 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 13 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 15 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 17 мас.% и, в частности, по меньшей мере 19 мас.%;

- не более 42 мас.%, предпочтительно не более 40 мас.%, более предпочтительно не более 38 мас.%, еще более предпочтительно не более 36 мас.%, еще более предпочтительно не более 34 мас.%, еще более предпочтительно не более 32 мас.%, наиболее предпочтительно не более 30 мас.% и, в частности, не более 28 мас.% и/или

- в пределах $20 \pm 2,5$ мас.%, $22,5 \pm 2,5$ мас.% или $25 \pm 2,5$ мас.%;

в каждом случае относительно общей массы слоя аторвастатина.

[0110] В предпочтительных вариантах осуществления слой аторвастатина содержит четвертый разбавитель; предпочтительно микрокристаллическую целлюлозу, которая необязательно может быть силицирована.

[0111] В предпочтительных вариантах осуществления по меньшей мере часть по существу общего количества четвертого разбавителя содержится в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина.

[0112] В предпочтительных вариантах осуществления массовое содержание четвертого разбавителя составляет:

- по меньшей мере 5,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 7,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 9,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 11 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 13 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 15 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 17 мас.% и, в частности, по меньшей мере 19 мас.%;

- не более 37 мас.%, предпочтительно не более 35 мас.%, более предпочтительно не более 33 мас.%, еще более предпочтительно не более 31 мас.%, еще более предпочтительно не более 29 мас.%, еще более предпочтительно не более 27 мас.%, наиболее предпочтительно не более 25 мас.% и, в частности, не более 23 мас.% и/или

- в пределах $20,5 \pm 1,0$ мас.%, $21 \pm 2,0$ мас.%, $21 \pm 1,0$ мас.%, или $21,5 \pm 1,0$ мас.%;

в каждом случае относительно общей массы слоя аторвастатина.

[0113] Твердая лекарственная форма согласно изобретению может содержать один или более разрыхлителей. Дезинтегранты выбраны из, но не ограничиваясь этим, кросповидона, крахмала, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала, гликолята натриевого крахмала, модифицированного крахмала, гидроксипропилкрахмала, карбоксиметилкрахмала, соли натрия и/или кальция карбоксиметилцеллюлозы, сшитой

карбоксиметилцеллюлозы (например, кроскармеллозы натрия и/или кроскармеллозы кальция), поликрилина калия, альгиновой кислоты или альгинатов, альгината натрия и/или кальция, полиакрилатов, докузата натрия, метилцеллюлозы, агар-агара, гуаровой камеди, хитозана, камеди и их смесей. Предпочтительными разрыхлителями являются кроскармеллоза натрия, кросповидон и их смеси.

[0114] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения слой эзетимиба содержит первый разрыхлитель, предпочтительно кроскармеллозу натрия; и необязательно второй разрыхлитель; предпочтительно кросповидон.

[0115] В предпочтительных вариантах осуществления по меньшей мере часть первого разрыхлителя содержится в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба.

[0116] В других предпочтительных вариантах осуществления по меньшей мере часть первого разрыхлителя содержится в экстрагранулярной фазе слоя эзетимиба.

[0117] В предпочтительных вариантах осуществления относительное массовое соотношение части первого разрыхлителя, содержащегося в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба, и части первого разрыхлителя, содержащегося в экстрагранулярной фазе слоя эзетимиба, составляет от 0,1 до 0,9, предпочтительно от 0,2 до 0,8 и более предпочтительно от 0,3 до 0,7.

[0118] В предпочтительных вариантах осуществления по меньшей мере часть по существу общего количества необязательно присутствующего второго разрыхлителя содержится в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба.

[0119] В предпочтительных вариантах осуществления первый разрыхлитель и необязательно второй разрыхлитель независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из:

- целлюлозы или производных целлюлозы; предпочтительно микрокристаллической целлюлозы, метилцеллюлозы, натриевых солей карбоксиметилцеллюлозы, кальциевых солей карбоксиметилцеллюлозы или сшитой карбоксиметилцеллюлозы, например кроскармеллозы натрия и/или кроскармеллозы кальция; предпочтительно кроскармеллозы натрия;
- кросповидона;
- крахмала или производных крахмала; предпочтительно крахмала, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала, гликолята крахмала натрия, модифицированного крахмала, гидроксипропилкрахмала или карбоксиметилкрахмала;
- полакрилина калия или докузата натрия;
- простых эфиров целлюлозы; предпочтительно низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (L-НРС);

- гетерогликанов; предпочтительно альгиновой кислоты или альгинатов, например, альгината натрия или альгината кальция; агара, гуаровой камеди или камеди;
- полиакрилатов;
- глюкозаминов; предпочтительно хитозана и
- их смесей;

предпочтительно кроскармеллозы натрия, кросповидона и их смеси; более предпочтительно кроскармеллозы натрия.

[0120] В предпочтительных вариантах осуществления все массовое содержание первого разрыхлителя и необязательно присутствующего второго разрыхлителя составляет:

- по меньшей мере 3,5 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 4,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 4,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 5,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 6,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 6,5 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 7,0 мас.% и, в частности, по меньшей мере 7,5 мас.%;

- не более 16,5 мас.%, предпочтительно не более 16 мас.%, более предпочтительно не более 15,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 15 мас.%, еще более предпочтительно не более 14,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 14 мас.%, наиболее предпочтительно не более 13,5 мас.% и, в частности, не более 13 мас.% и/или

- в пределах $9,0 \pm 1,0$ мас.%, $10 \pm 2,0$ мас.%, $10 \pm 1,0$ мас.%, $11 \pm 2,0$ мас.%, $11 \pm 1,0$ мас.%, $12 \pm 1,0$ мас.%;

в каждом случае относительно общей массы слоя эзетимиба.

[0121] В предпочтительных вариантах реализации изобретения слой аторвастатина содержит третий разрыхлитель, предпочтительно кроскармеллозу натрия.

[0122] В предпочтительных вариантах осуществления по меньшей мере часть по существу общего количества третьего разрыхлителя содержится в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина.

[0123] В предпочтительных вариантах осуществления массовое содержание третьего разрыхлителя составляет:

- по меньшей мере 2,6 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 3,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 3,4 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 3,8 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 4,2 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 4,6 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 5,0 мас.% и, в частности, по меньшей мере 5,4 мас.%;

- не более 16 мас.%, предпочтительно не более 15 мас.%, более предпочтительно не более 14 мас.%, еще более предпочтительно не более 13 мас.%, еще более предпочтительно не более 12 мас.%, еще более предпочтительно не более 11 мас.%, наиболее предпочтительно не более 10 мас.% и, в частности, не более 9,0 мас.% и/или

- в пределах $6,0 \pm 1,0$ мас.%, $7,0 \pm 2,0$ мас.%, $7,0 \pm 1,0$ мас.% или $8,0 \pm 1,0$ мас.%;
в каждом случае относительно общей массы слоя аторвастатина.

[0124] Твердая лекарственная форма согласно изобретению может содержать один или более связующих веществ. Связующие вещества выбраны, но не ограничиваясь этим, из повидона (поливинилпирролидона), коповидона (сополимера винилпирролидон-винилацетат), порошкообразной целлюлозы, кристаллической целлюлозы, производных целлюлозы, таких как сложные эфиры целлюлозы или простые эфиры целлюлозы (например, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза), поливинилового спирта, крахмала (например, кукурузного крахмала, картофельного крахмала или рисового крахмала), α -крахмала, прежелатинизированного крахмала, декстрина, гум-арабика, пулулана, поли(мет)акрилатов и любой их смеси. Предпочтительными связующими веществом являются поливинилпирролидон и гидроксипропилцеллюлоза.

[0125] Слой эзетимиба твердой фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению необязательно содержит первое связующее вещество.

[0126] В особенно предпочтительных вариантах осуществления слой эзетимиба твердой фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению содержит первое связующее вещество.

[0127] В предпочтительных вариантах осуществления по существу все количество первого связующего вещества содержится в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба.

[0128] В предпочтительных вариантах осуществления первое связующее вещество выбрано из группы, состоящей из:

- повидона (поливинилпирролидона) или коповидона (сополимера винилпирролидон-винилацетат);

- целлюлозы; предпочтительно порошкообразной целлюлозы, кристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силицированной микрокристаллической целлюлозы;

- производных целлюлозы, сложных эфиров целлюлозы или простых эфиров целлюлозы; предпочтительно гидроксиметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы,

гидроксипропилцеллюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы или гидроксипропилметилцеллюлозы;

- поливинилового спирта;
 - крахмала или производных крахмала; предпочтительно кукурузного крахмала, картофельного крахмала рисового крахмала, α -крахмала или прежелатинизированного крахмала;
 - моно- или полисахаридов; предпочтительно декстрина, гуммиарабика или пуллулана;
 - поли(мет)акрилатов и
 - их смесей;
- предпочтительно повидона (поливинилпирролидона) или коповидона (сополимера винилпирролидон-винилацетат); более предпочтительно повидона (поливинилпирролидона).

[0129] В предпочтительных вариантах осуществления массовое содержание первого связующего вещества составляет:

- по меньшей мере 0,1 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,3 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,7 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,9 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,1 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 1,3 мас.% и, в частности, по меньшей мере 1,5 мас.%;
- не более 5,9 мас.%, предпочтительно не более 5,7 мас.%, более предпочтительно не более 5,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 5,3 мас.%, еще более предпочтительно не более 5,1 мас.%, еще более предпочтительно не более 4,9 мас.%, наиболее предпочтительно не более 4,7 мас.% и, в частности, не более 4,5 мас.% и/или
- в пределах $2,0 \pm 0,5$ мас.%, $2,5 \pm 1,0$ мас.%, $2,5 \pm 0,5$ мас.%, $3,0 \pm 1,0$ мас.%, $3,0 \pm 0,5$ мас.%, $3,5 \pm 1,0$ мас.%, $3,5 \pm 0,5$ мас.% или $4,0 \pm 0,5$ мас.%;

в каждом случае относительно общей массы слоя эзетимиба.

[0130] В предпочтительных вариантах осуществления слой аторвастатина содержит второе связующее вещество; предпочтительно простой эфир целлюлозы; более предпочтительно гидроксипропилцеллюлозу.

[0131] В предпочтительных вариантах осуществления по существу все количество второго связующего вещества содержится в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина.

[0132] В предпочтительных вариантах осуществления массовое содержание второго связующего вещества составляет:

- по меньшей мере 0,8 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 1,1 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 1,4 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,7 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,3 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 2,6 мас.% и, в частности, по меньшей мере 2,9 мас.%;

- не более 5,6 мас.%, предпочтительно не более 5,3 мас.%, более предпочтительно не более 5,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 4,7 мас.%, еще более предпочтительно не более 4,4 мас.%, еще более предпочтительно не более 4,1 мас.%, наиболее предпочтительно не более 3,8 мас.% и, в частности, не более 3,5 мас.% и/или

- в пределах $3,0 \pm 0,5$ мас.%, или $3,5 \pm 0,5$ мас.%;

в каждом случае относительно общей массы слоя аторвастатина.

[0133] Твердая лекарственная форма согласно изобретению может содержать один или более смачивающих агентов. Смачивающие агенты могут быть выбраны, но не ограничиваясь этим, катионными, анионными, цвиттер-ионными и неионными, предпочтительно анионными, такими как карбоксилаты: алкилкарбоксилаты-соли жирных кислот; карбоксилатные фторсодержащие поверхностно-активные вещества, сульфаты: алкилсульфаты (например, лаурилсульфат натрия); алкилэфирсульфаты (например, лауретсульфат натрия), сульфонаты: докузаты (например, диоктилсульфосукцинат натрия); алкилбензолсульфонаты, фосфатные эфиры: алкиларилэфирфосфаты; алкилэфирфосфаты. Другие предпочтительные типы смачивающих агентов представляют собой неионные смачивающие агенты, такие как сложные эфиры многоатомных спиртов, сложные эфиры полиоксиэтилена, полуксамеры, сложные эфиры многоатомных спиртов включают сложные эфиры гликоля и глицерина и производные сорбитана (такие как сложные эфиры жирных кислот сорбитана (обычно называемые Span и их этоксилированные производные (обычно называемые Tween)). Предпочтительными смачивающими агентами являются полисорбат 80 и лаурилсульфат натрия.

[0134] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения слой эзетимиба содержит первый смачивающий агент.

[0135] В предпочтительных вариантах осуществления по существу все количество первого смачивающего агента содержится в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба.

[0136] В предпочтительных вариантах осуществления первый смачивающий агент выбран из группы, состоящей из катионных поверхностно-активных веществ, анионных поверхностно-активных веществ, цвиттер-ионных поверхностно-активных веществ и

неионных поверхностно-активных веществ; предпочтительно анионного поверхностно-активного вещества; более предпочтительно лаурилсульфата натрия.

[0137] В предпочтительных вариантах осуществления массовое содержание первого смачивающего агента составляет:

- по меньшей мере 0,3 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,4 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,6 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,7 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,8 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,9 мас.% и, в частности, по меньшей мере 1,0 мас.%;

- не более 7,5 мас.%, предпочтительно не более 7,0 мас.%, более предпочтительно не более 6,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 6,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 5,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 5,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 4,5 мас.% и, в частности, не более 4,0 мас.% и/или

- в пределах $2,0 \pm 1,0$ мас.%, $3,0 \pm 1,0$ мас.%;

в каждом случае относительно общей массы слоя эзетимиба.

[0138] В предпочтительных вариантах осуществления слой аторвастатина содержит второй смачивающий агент; предпочтительно полисорбат (этоксилированные сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты); более предпочтительно полисорбат 80 (полиоксиэтилен (20)-сорбит-моноолеат).

[0139] В предпочтительных вариантах осуществления по существу все количество второго смачивающего агента содержится в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина.

[0140] В предпочтительных вариантах осуществления массовое содержание второго смачивающего агента составляет:

- по меньшей мере 0,1 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,15 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,2 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,25 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,3 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,35 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,4 мас.% и, в частности, по меньшей мере 0,45 мас.%;

- не более 1,4 мас.%, предпочтительно не более 1,3 мас.%, более предпочтительно не более 1,2 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,1 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 0,9 мас.%, наиболее предпочтительно не более 0,8 мас.% и, в частности, не более 0,7 мас.% и/или

- в пределах $0,6 \pm 0,1$ мас.%;

в каждом случае относительно общей массы слоя аторвастатина.

[0141] Твердая лекарственная форма согласно изобретению может содержать одну или более основных солей щелочных или щелочноземельных металлов (стабилизирующих агентов), предпочтительно выбранных из, но не ограничиваясь этим, щелочных соединений, таких как гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат магния и карбонат кальция; особенно предпочтительно карбонат кальция.

[0142] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения слой аторвастатина содержит основную соль щелочного или щелочноземельного металла.

[0143] В предпочтительных вариантах осуществления основная соль щелочного или щелочноземельного металла выбрана из группы, состоящей из арбоната кальция, гидроксида кальция, гидрокарбоната натрия, гидрокарбоната калия, карбоната натрия, карбоната калия, двухосновного фосфата кальция, трехосновного фосфата кальция, сульфата кальция, ацетата кальция, глюконата кальция, фосфата глицерина кальция, карбоната магния, гидроксида магния, сульфата магния, ацетата магния, силиката магния, алюмината магния или их смесей; предпочтительно карбоната кальция.

[0144] В предпочтительных вариантах осуществления по существу все количество соли основного щелочного или щелочноземельного металла содержится в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина.

[0145] В предпочтительных вариантах осуществления массовое содержание основной соли щелочного или щелочноземельного металла составляет:

- по меньшей мере 18 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 20 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 22 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 24 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 26 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 28 мас.%, наиболее предпочтительно более 30 мас.% и, в частности, по меньшей мере 31 мас.%;

- не более 47 мас.%, предпочтительно не более 46 мас.%, более предпочтительно не более 45 мас.%, еще более предпочтительно не более 44 мас.%, еще более предпочтительно не более 43 мас.%, еще более предпочтительно не более 42 мас.%, наиболее предпочтительно не более 41 мас.% и, в частности, не более 40 мас.% и/или

- в пределах $32,5 \pm 5,0$ мас.%, $35 \pm 5,0$ мас.%, или $37,5 \pm 5$ мас.%;

в каждом случае относительно общей массы слоя эзетимиба.

[0146] Твердая лекарственная форма согласно изобретению может содержать один или более смазывающих веществ. Смазочные материалы выбраны, но не ограничиваясь этим, из жирных кислот (например, карбоновых кислот с 12-20 атомами углерода);

сложных эфиров жирных кислот, включая сложные эфиры глицеридов, такие как глицерилмоностеарат, глицерилтрибегенат или глицерилдибегенат (например, Compritol[®] 888); солей металлов и жирных кислот, включая соли магния, кальция, алюминия или цинка и жирных кислот (например, магния, кальция, алюминия или стеарата цинка, магния палимитата или олеата магния); гидрогенизированного растительного масла, гидрогенизированного касторового масла; восков (например, Sterotex[®] NF, Lubriwax[®] [гидрогенизированного растительного масла], медового воска или спермацета); борной кислоты; стеарилфумарата натрия; полимеров (например, PEG (полиэтиленгликоль), макроголы); сложные эфиры сахаров, такие как моностеарат сорбитана и монопальмитат сахарозы и любые их смеси. Предпочтительными смазывающими веществами являются стеарат магния и стеарилфумарат натрия.

[0147] В предпочтительных вариантах осуществления слой эзетимиба твердой фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению содержит стеарилфумарат натрия, стеарат магния или их смеси, предпочтительно стеарилфумарат натрия. Предпочтительно массовое содержание смазывающего вещества в слое эзетимиба находится в диапазоне от 0,5 до 3,5 мас.%, в каждом случае относительно общей массы слоя эзетимиба.

[0148] В предпочтительных вариантах осуществления слой аторвастатина твердой фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению содержит стеарат магния. Предпочтительно массовое содержание смазывающего вещества в слое аторвастатина находится в диапазоне от 0,3 до 1,5 мас.%, в каждом случае относительно общей массы слоя аторвастатина.

[0149] Твердая лекарственная форма согласно изобретению может содержать один или более скользящих веществ. Скользящие вещества выбраны, но не ограничиваясь этим, из коллоидного диоксида кремния (коллоидный диоксид кремния), талька, трисиликата магния и их смесей. Предпочтительными скользящими веществами являются коллоидный диоксид кремния, тальк и любые их смеси. Предпочтительным скользящим веществом является гидрофобный коллоидный диоксид кремния.

[0150] В предпочтительных вариантах осуществления слой аторвастатина твердой фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению содержит гидрофобный коллоидный диоксид кремния. Предпочтительно массовое содержание скользящего вещества в слое аторвастатина находится в диапазоне от 0,3 до 1,0 мас.%, в каждом случае относительно общей массы слоя аторвастатина.

[0151] Твердая лекарственная форма согласно изобретению может содержать один или более красителей. Красители могут быть выбраны, но не ограничиваясь этим, из оксидов железа и/или диоксида титана, например, оксид железа желтый (E 172).

[0152] В предпочтительных вариантах осуществления слой эзетимиба твердой фармацевтической лекарственной формы согласно изобретению содержит оксид железа, предпочтительно оксид железа желтый. Предпочтительно массовое содержание красителя в слое эзетимиба находится в диапазоне от 0,05 до 0,2 мас.%, в каждом случае относительно общей массы слоя эзетимиба.

[0153] В предпочтительных вариантах осуществления слой эзетимиба содержит

- 53 ± 40 мас.%, предпочтительно 53 ± 35 мас.%, более предпочтительно 53 ± 30 мас.%, еще более предпочтительно 53 ± 25 мас.%, еще более предпочтительно 53 ± 20 мас.%, еще более предпочтительно 53 ± 15 мас.%, наиболее предпочтительно 53 ± 10 мас.% и, в частности, 53 ± 5 мас.% первого разбавителя; предпочтительно сахарного спирта; более предпочтительно маннита; предпочтительно в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба; и/или

- не содержит лактозы; и/или

- $1,5 \pm 1,4$ мас.%, предпочтительно $1,5 \pm 1,2$ мас.%, более предпочтительно $1,5 \pm 1,0$ мас.%, еще более предпочтительно $1,5 \pm 0,8$ мас.%, еще более предпочтительно $1,5 \pm 0,6$ мас.%, еще более предпочтительно $1,5 \pm 0,4$ мас.%, наиболее предпочтительно $1,5 \pm 0,2$ мас.% смазывающего вещества; предпочтительно стеарилфумарата натрия; предпочтительно в экстрагранулярной фазе слоя эзетимиба; и/или

- не содержит стеарата магния;

в каждом случае относительно общей массы слоя эзетимиба.

[0154] В предпочтительных вариантах осуществления слой эзетимиба содержит

- 24 ± 20 мас.%, предпочтительно 24 ± 18 мас.%, более предпочтительно 24 ± 16 мас.%, еще более предпочтительно 24 ± 14 мас.%, еще более предпочтительно 24 ± 12 мас.%, еще более предпочтительно 24 ± 10 мас.%, наиболее предпочтительно 24 ± 8 мас.% и, в частности, 24 ± 6 мас.% второго разбавителя; предпочтительно микрокристаллической целлюлозы; предпочтительно в экстрагранулярной фазе слоя эзетимиба; и/или

- 10 ± 9 мас.%, предпочтительно 10 ± 8 мас.%, более предпочтительно 10 ± 7 мас.%, еще более предпочтительно 10 ± 6 мас.%, еще более предпочтительно 10 ± 5 мас.%, еще более предпочтительно 10 ± 4 мас.%, наиболее предпочтительно 10 ± 3 мас.% и, в частности, 10 ± 2 мас.% первого разрыхлителя; предпочтительно кроскармеллозы натрия; предпочтительно часть в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба и часть в экстрагранулярной фазе слоя эзетимиба; предпочтительно, где относительное массовое

соотношение указанной части, содержащейся в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба, и указанной части, содержащейся в экстрагранулярной фазе слоя эзетимиба, составляет от 0,3 до 0,7; и/или

- $5,0 \pm 4,5$ мас.%, предпочтительно $5,0 \pm 4,0$ мас.%, более предпочтительно $5,0 \pm 3,5$ мас.%, еще более предпочтительно не более $5,0 \pm 3,0$ мас.%, еще более предпочтительно $5,0 \pm 2,5$ мас.%, еще более предпочтительно $5,0 \pm 2,0$ мас.%, наиболее предпочтительно $5,0 \pm 1,5$ мас.% и, в частности, $5,0 \pm 1,0$ мас.% эзетимиба в несолевой несольватированной форме; предпочтительно в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба; и/или

- $3,0 \pm 2,7$ мас.%, предпочтительно $3,0 \pm 2,4$ мас.%, более предпочтительно $3,0 \pm 2,1$ мас.%, еще более предпочтительно $3,0 \pm 1,8$ мас.%, еще более предпочтительно $3,0 \pm 1,5$ мас.%, еще более предпочтительно $3,0 \pm 1,2$ мас.%, наиболее предпочтительно $3,0 \pm 0,9$ мас.% и, в частности, $3,0 \pm 0,6$ мас.% первого связующего вещества; предпочтительно поливинилпирролидона; предпочтительно в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба; и/или

- $3,0 \pm 2,7$ мас.%, предпочтительно $3,0 \pm 2,4$ мас.%, более предпочтительно $3,0 \pm 2,1$ мас.%, еще более предпочтительно $3,0 \pm 1,8$ мас.%, еще более предпочтительно $3,0 \pm 1,6$ мас.%, еще более предпочтительно $3,0 \pm 1,4$ мас.%, наиболее предпочтительно $3,0 \pm 1,2$ мас.% и, в частности, $3,0 \pm 1,0$ мас.% первого смачивающего агента; предпочтительно лаурилсульфата натрия; предпочтительно в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба;

в каждом случае относительно общей массы слоя эзетимиба.

[0155] В предпочтительных вариантах осуществления слой аторвастатина содержит по меньшей мере 12 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 15 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 18 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 21 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 24 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 27 мас.%, наиболее предпочтительно более 30 мас.% и, в частности, по меньшей мере 31 мас.% соли основного щелочного или щелочноземельного металла; предпочтительно карбоната кальция; предпочтительно в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина; в каждом случае относительно общей массы слоя аторвастатина.

[0156] В предпочтительных вариантах осуществления слой аторвастатина содержит

- 27 ± 20 мас.%, предпочтительно 27 ± 18 мас.%, более предпочтительно 27 ± 16 мас.%, еще более предпочтительно 27 ± 14 мас.%, еще более предпочтительно 27 ± 12

мас.%, еще более предпочтительно 27 ± 10 мас.%, наиболее предпочтительно 27 ± 8 мас.% и, в частности, 27 ± 6 мас.% третьего разбавителя; предпочтительно лактозы; более предпочтительно моногидрата лактозы; предпочтительно в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина; и/или

- 20 ± 18 мас.%, предпочтительно 20 ± 16 мас.%, более предпочтительно 20 ± 14 мас.%, еще более предпочтительно 20 ± 12 мас.%, еще более предпочтительно 20 ± 10 мас.%, еще более предпочтительно 20 ± 8 мас.%, наиболее предпочтительно 20 ± 6 мас.% и, в частности, 20 ± 4 мас.% четвертого разбавителя; предпочтительно микрокристаллической целлюлозы; предпочтительно в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина; и/или

- 11 ± 10 мас.%, предпочтительно 11 ± 9 мас.%, более предпочтительно 11 ± 8 мас.%, еще более предпочтительно 11 ± 7 мас.%, еще более предпочтительно 11 ± 6 мас.%, еще более предпочтительно 11 ± 5 мас.%, наиболее предпочтительно 11 ± 4 мас.% и, в частности, 11 ± 3 мас.% аторвастатина кальция тригидрата; предпочтительно в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина; и/или

- $6,0 \pm 5,5$ мас.%, предпочтительно $6,0 \pm 5,0$ мас.%, более предпочтительно $6,0 \pm 4,5$ мас.%, еще более предпочтительно $6,0 \pm 4,0$ мас.%, еще более предпочтительно $6,0 \pm 3,5$ мас.%, еще более предпочтительно $6,0 \pm 3,0$ мас.%, наиболее предпочтительно $6,0 \pm 2,5$ мас.% и, в частности, $6,0 \pm 2,0$ мас.% третьего разрыхлителя; предпочтительно кроскармеллозы натрия; предпочтительно в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина; и/или

- $3,0 \pm 2,7$ мас.%, предпочтительно $3,0 \pm 2,4$ мас.%, более предпочтительно $3,0 \pm 2,1$ мас.%, еще более предпочтительно $3,0 \pm 1,8$ мас.%, еще более предпочтительно $3,0 \pm 1,6$ мас.%, еще более предпочтительно $3,0 \pm 1,4$ мас.%, наиболее предпочтительно $3,0 \pm 1,2$ мас.% и, в частности, $3,0 \pm 1,0$ мас.% второго связующего; предпочтительно гидроксипропилцеллюлозы; предпочтительно в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина; и/или

- $0,6 \pm 0,5$ мас.%, предпочтительно $0,6 \pm 0,4$ мас.%, более предпочтительно $0,6 \pm 0,3$ мас.%, еще более предпочтительно $0,6 \pm 0,2$ мас.%, еще более предпочтительно $0,6 \pm 0,1$ мас.%, второго смачивающего агента; предпочтительно полисорбата; более предпочтительно полисорбата 80; предпочтительно в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина;

в каждом случае относительно общей массы слоя аторвастатина.

[0157] Другой аспект изобретения относится к способу получения твердой лекарственной формы в соответствии с изобретением, описанным выше.

[0158] Способ получения твердой лекарственной формы согласно изобретению включает стадии:

- A) получения смеси для прессования эзетимиба, включающий подстадии:
 - a) диспергирования первого связующего вещества в подходящей жидкости с получением дисперсии;
 - b) гомогенизации эзетимиба, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата в дисперсии, полученной на подстадии a), с получением суспензии;
 - c) диспергирования первого смачивающего агента в подходящей жидкости с получением дисперсии;
 - d) смешивания суспензии, полученной на подстадии b), и дисперсии, полученной на подстадии c), с получением гранулирующей жидкости;
 - e) распыления гранулирующей жидкости на смесь, содержащую первый разбавитель, по меньшей мере часть первого разрыхлителя и необязательно второй разрыхлитель, с получением гранул;
 - f) сушки и просеивания гранул, полученных на подстадии e), с получением гранулята;
 - g) смешивания гранулята, полученного на подстадии f), с по меньшей мере одним фармацевтическим эксципиентом с получением гомогенной смеси; и
 - h) добавления смазывающего вещества к гомогенной смеси, полученной на подстадии g), с получением смеси для прессования эзетимиба;
- B) получения смеси для прессования аторвастатина, включающей подстадии:
 - i) диспергирования второго смачивающего агента и/или второго связующего вещества в подходящей жидкости с получением дисперсии;
 - j) гомогенизации аторвастатина, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом, предпочтительно с помощью гомогенизатора, с получением гомогенной смеси;
 - k) распыления дисперсии, полученной на подстадии i), на гомогенную смесь, полученную на подстадии j), с получением гранул;
 - l) замешивания гранул, полученных на подстадии k), с получением уплотненных агломерированных частиц;
 - m) сушки уплотненных агломерированных частиц, полученных на подстадии l), с получением высушенных уплотненных агломерированных частиц;
 - n) просеивания высушенных уплотненных агломерированных частиц, полученных на подстадии m), с получением просеянных агломерированных частиц;

о) сушки просеянных агломерированных частиц, полученных на подстадии п), с получением сухого гранулята;

р) добавления смазывающего вещества к сухому грануляту, полученному на подстадии о), с получением смеси для прессования аторвастатина;

С) прессования слоистой таблетки, имеющей первый слой, полученный из смеси для прессования эзетимиба, полученной на стадии А), или из смеси для прессования аторвастатина, полученной на стадии В); и второй слой, полученный из другой из указанных двух смесей для прессования; и

Д) необязательно, покрытия пленочной оболочкой слоистой таблетки, полученной на стадии С).

[0159] В предпочтительных вариантах осуществления подстадия а) включает растворение первого связующего в органическом растворителе или в воде.

[0160] В предпочтительных вариантах осуществления подстадия с) включает растворение первого смачивающего агента в органическом растворителе или в воде.

[0161] В предпочтительных вариантах осуществления на подстадии g) по меньшей мере один фармацевтический эксципиент содержит второй разбавитель и по меньшей мере часть первого разрыхлителя.

[0162] В предпочтительных вариантах осуществления подстадия i) включает диспергирование второго смачивающего агента и/или второго связующего вещества в органической жидкости или воде.

[0163] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения стадия С) включает подстадии

q) заполнения таблеточного пресса заданным количеством смеси для прессования эзетимиба, полученной на стадии А), или смеси для прессования аторвастатина, полученной на стадии В);

r) сжатия заданного количества с получением первого слоя слоистой таблетки;

s) заполнения таблеточного пресса заданным количеством другой из указанных двух смесей для прессования;

t) сжатия первого слоя вместе с заданным количеством, с получением слоистой таблетки; и

у) извлечения слоистой таблетки из таблеточного пресса.

[0164] Другой аспект изобретения относится к твердой лекарственной форме, которая может быть получена способом согласно изобретению, как описано выше.

[0165] Один из вариантов осуществления представляет собой способ получения твердой лекарственной формы, содержащей по меньшей мере два слоя, содержащих

эзетимиб и аторвастатин в форме его солей, сольватов, гидратов, энантиомеров и любых их полиморфов, где эзетимиб и аторвастатин присутствуют в отдельных слоях, содержащих следующие стадии: 1. Слой эзетимиба: а. диспергирование связующего вещества с получением дисперсии; b. гомогенизация эзетимиба в полученной дисперсии с получением суспензии; с. диспергирование смачивающего вещества с получением дисперсии; d. смешивание суспензии со стадии b и дисперсии со стадии с с получением гранулирующей жидкости; e. распыление гранулирующей жидкости на смесь разбавителя и разрыхлителя; f. сушка и просеивание полученных гранул с получением гранулята; g. смешивание полученного гранулята с по меньшей мере одним фармацевтическим эксципиентом с получением гомогенной смеси; h. добавление одного или более смазывающего вещества с получением смеси для прессования; 2. Слой аторвастатина: а. диспергирование смачивающего агента и/или связующего вещества с получением дисперсии; b. гомогенизация аторвастатина с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом с получением гомогенной смеси; с. распыление дисперсии со стадии а на полученную гомогенную смесь; d. замешивание полученного продукта со стадии с с получением уплотненных агломерированных частиц; e. сушка полученных уплотненных агломерированных частиц; f. просеивание высушенных денсифицированных агломерированных частиц с получением просеянных агломерированных частиц; g. сушка просеянных агломерированных частиц с получением сухого гранулята; h. добавление одного или более смазывающего вещества с получением смеси для прессования; 3. прессование таблеток; 4. необязательно покрытие таблеток пленкой.

[0166] Другой вариант осуществления представляет собой способ получения твердой лекарственной формы, содержащей по меньшей мере два слоя, содержащих эзетимиб и аторвастатин в форме его солей, сольватов, гидратов, энантиомеров и любых их полиморфов, где эзетимиб и аторвастатин присутствуют в отдельных слоях, содержащих следующие стадии: 1. Слой эзетимиба: а. растворение связующего вещества в органическом растворителе или в воде с получением раствора; b. гомогенизация эзетимиба гомогенизатором в полученном растворе с получением суспензии; с. растворение смачивающего агента в органическом растворителе или в воде с получением раствора; d. смешивание суспензии со стадии b и раствора со стадии с с получением гранулирующей жидкости; e. распыление гранулирующей жидкости на смеси разбавителя и разрыхлителя; f. сушка и просеивание полученных гранул с получением гранулята; g. смешивание полученного гранулята с по меньшей мере одним разбавителем и по меньшей мере одним разрыхлителем с получением гомогенной смеси; h. добавление одного или более смазывающего вещества с получением смеси для прессования; 2. Слой

аторвастатина: а. растворение смачивающего агента и/или связующего вещества в органической жидкости или воде с получением гранулирующей жидкости; b. гомогенизация полученного аторвастатина с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом с получением гомогенной смеси; с. распыление гранулирующей жидкости со стадии а на полученную гомогенную смесь; d. вымешивание полученного продукта со стадии с с получением уплотненных агломерированных частиц; е. сушка полученных денсифицированных агломерированных частиц; f. просеивание высушенных денсифицированных агломерированных частиц с получением просеянных денсифицированных агломерированных частиц; g. сушка просеянных уплотненных агломерированных частиц с получением сухого гранулята; h. просеивание сухого гранулята; i. добавление одного или нескольких смазывющих веществ к полученному грануляту для получения смеси для прессования; 3. прессование таблеток: а. прессование смеси для прессования первого слоя, выбранного из слоя эзетимиба и слоя аторвастатина; b. одновременное прессование первого слоя, выбранного из слоя эзетимиба и слоя аторвастатина, и смеси для прессования второго слоя, выбранного из слоя эзетимиба и слоя аторвастатина; и 4. необязательно покрытие таблеток пленкой.

[0167] Другой вариант осуществления представляет собой способ получения твердой лекарственной формы согласно изобретению, где связующее вещество стадии 1a растворяли в органическом растворителе, таком как, например, этанол, изопропанол, ацетон и любая их смесь или в воде, предпочтительно в очищенной воде.

[0168] Другой вариант осуществления представляет собой способ получения твердой лекарственной формы согласно изобретению, где гомогенизацию эзетимиба на стадии 1b проводили с помощью гомогенизатора, такого как, например, гомогенизатор высокого давления или роторно-статорный гомогенизатор.

[0169] Другой вариант осуществления представляет собой способ получения твердой лекарственной формы согласно изобретению, где смачивающий агент стадии 1c растворяли в органическом растворителе, таком как, например, этанол, изопропанол, ацетон и любая их смесь или в воде, предпочтительно в очищенной воде.

[0170] Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ получения твердой лекарственной формы согласно изобретению, где смешивание разбавителя и разрыхлителя со стадии 1e осуществляли в грануляторе с использованием псевдоожиженного воздуха.

[0171] Другим вариантом осуществления изобретения является способ получения твердой лекарственной формы согласно изобретению, где распыление стадии 1e осуществляли с помощью бинарной насадки.

[0172] Другим вариантом осуществления является способ получения твердой лекарственной формы согласно изобретению, где просеивание гранул стадии 1f осуществляли через сито с отверстиями от 0,6 до 1,4 мм, предпочтительно от 0,5 до 1,1 мм, более предпочтительно от 0,6 до 1,0 мм.

[0173] Гранулят эзетимиба в соответствии с изобретением характеризуется распределением частиц по размерам (PSD), как определено динамическим анализом изображений, таким как Samsizer. Размер полученного гранулята имеет значение $d(0,5)$ от 100 до 420 мкм, предпочтительно от 150 до 370 мкм и более предпочтительно от 190 до 330 мкм.

[0174] Другой вариант осуществления представляет собой способ получения твердой лекарственной формы согласно изобретению, где разбавитель, используемый в 1g, отличается от разбавителя, используемого на стадии 1e, и разрыхлитель, используемый в 1g, является таким же, как разрыхлитель, используемый на стадии 1e.

[0175] Другой вариант осуществления представляет собой способ получения твердой лекарственной формы согласно изобретению, где аторвастатин присутствует в форме любых его фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов, энантимеров и любой их смеси в любой фармацевтически приемлемой полиморфной форме, предпочтительно аторвастатин присутствует в форме аторвастатина кальция тригидрата (2:1).

[0176] Другой вариант осуществления представляет собой способ получения твердой лекарственной формы согласно изобретению, где смачивающий агент и/или связующее вещество стадии 2a растворяли в органическом растворителе, таком как, например, этанол, изопропанол, ацетон и любая их смесь или в воде, предпочтительно в очищенной воде.

[0177] Другой вариант осуществления представляет собой способ получения твердой лекарственной формы согласно изобретению, где очищенная вода, используемая на стадии 2a, представляет собой предварительно нагретую воду при температуре от 30 до 90 °C, предпочтительно от 40 до 80 °C и более предпочтительно от 50 до 70 °C.

[0178] Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ получения твердой лекарственной формы согласно изобретению, где фармацевтический эксципиент, используемый на стадии 2b, представляет собой по меньшей мере один разрыхлитель и/или по меньшей мере одну основную соль щелочного или щелочноземельного металла (стабилизирующий агент) и/или по меньшей мере один разбавитель.

[0179] Другим вариантом осуществления является способ получения твердой лекарственной формы согласно изобретению, где гомогенизацию стадии 2с проводили в смесителе с большими сдвиговыми усилиями.

[0180] Другим вариантом осуществления изобретения является способ получения твердой лекарственной формы согласно изобретению, где распыление стадии 2d осуществляли с помощью форсунки.

[0181] Другим вариантом осуществления является способ получения твердой лекарственной формы согласно изобретению, где просеивание гранул стадии 2f осуществляли через сито с отверстиями от 0,4 до 1,2 мм, предпочтительно от 0,5 до 1,1 мм, более предпочтительно от 0,6 до 1,0 мм.

[0182] Другим вариантом осуществления является способ получения твердой лекарственной формы согласно изобретению, где просеивание гранул стадии 2h осуществляли через сито с отверстиями от 0,4 до 1,2 мм, предпочтительно от 0,5 до 1,1 мм, более предпочтительно от 0,6 до 1,0 мм.

[0183] Гранулят аторвастатина в соответствии с изобретением характеризуется распределением частиц по размерам (PSD), как определено динамическим анализом изображений, таким как Camsizer. Размер полученного гранулята имеет значение d(0,5) от 50 до 320 мкм, предпочтительно от 90 до 280 мкм и более предпочтительно от 120 до 250 мкм.

[0184] Другим вариантом осуществления изобретения является способ получения твердой лекарственной формы согласно изобретению, где каждая смесь для прессования может быть использована для прессования первого или для прессования второго слоя.

[0185] Фармацевтически приемлемые эксципиенты, используемые в способе получения твердой лекарственной формы, содержащей по меньшей мере два слоя, являются такими же, как указано выше.

[0186] Предпочтительные конкретные варианты осуществления описаны в следующих примерах. Однако следует понимать, что изобретение не ограничивается этими примерами.

Пример 1: Получение слоя эзетимиба

[0187] Таблица 3А: Композиции слоя эзетимиба [мг]

Пример [мг на слой]	Гранулярность	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i
Эзетимиб ¹	интра	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Лаурилсульфат	интра	8	2	4	8	4	4	8	4	4

натрия ²										
Повидон ³	интра	6	3	6	6	4	3	6	7,5	9
Маннит ⁴	интра		54	108	104		52	104	106,5	105
Лактозы моногидрат ⁴	интра	104				60				
Микрокристаллическая целлюлоза ⁴	экстра	67,8	112,0	48,8		44	102,8	48,8	48,9	48,9
Силицированная микрокристаллическая целлюлоза ⁴	экстра				45	30				
Натрия кроскармеллоза ⁵	интра	8	4	8	8		4	8	8	8
	экстра	12	12	12	12		12	12	12	12
Кросповидон ⁵	интра					16	10			
Гидрофобный коллоидный диоксид кремния ⁶	экстра		1		1					
Стеарилфумарат натрия ⁷	экстра	2		3	6		2	3	3	3
Магния стеарат ⁷	экстра	2	2			2				
Железа оксид желтый, E172 ⁸	экстра	0,2		0,2			0,2	0,2	0,1	0,1
Общая масса слоя		220	200	200	200	170	200	200	200	200

¹ действующее вещество; ² смачивающий агент; ³ связующее вещество; ⁴ разбавитель; ⁵ разрыхлитель; ⁶ скользящее вещество; ⁷ смазывающее вещество; ⁸ краситель

[0188] Таблица 3В: Композиции слоя эзетимиба [мас. %]

Пример [мас. % на слой]	гранулярность	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i
Эзетимиб ¹	интра	4,5	5,0	5,0	5,0	5,9	5,0	5,0	5,0	5,0
Лаурилсульфат натрия ²	интра	3,6	1,0	2,0	4,0	2,4	2,0	4,0	2,0	2,0

Повидон ³	интра	2,7	1,5	3,0	3,0	2,4	1,5	3,0	3,8	4,5
Маннит ⁴	интра		27, 0	54, 0	52, 0		26, 0	52, 0	53, 3	52, 5
Лактозы моногидрат ⁴	интра	47, 3				35, 3				
Микрокристаллическая целлюлоза ⁴	экстра	30, 8	56, 0	24, 4		25, 9	51, 4	24, 4	24, 5	24, 5
Силицированная микрокристаллическая целлюлоза ⁴	экстра				22, 5	17, 6				
Натрия кроскармеллоза ⁵	интра	3,6	2,0	4,0	4,0		2,0	4,0	4,0	4,0
	экстра	5,5	6,0	6,0	6,0		6,0	6,0	6,0	6,0
Кросповидон ⁵	интра					9,4	5,0			
Гидрофобный коллоидный диоксид кремния ⁶	экстра		0,5		0,5					
Стеарилфумарат натрия ⁷	экстра	0,9		1,5	3,0		1,0	1,5	1,5	1,5
Магния стеарат ⁷	экстра	0,9	1,0			1,2				
Железа оксид желтый, E172 ⁸	экстра	0,1		0,1			0,1	0,1	0,1	0,1
Общая масса слоя		100	100	100	100	100	100	100	100	100

¹ действующее вещество; ² смачивающий агент; ³ связующее вещество; ⁴ разбавитель; ⁵ разрыхлитель; ⁶ скользящее вещество; ⁷ смазывающее вещество; ⁸ краситель

[0189] Повидон (связующее вещество) растворяли в очищенной воде, с получением водный раствор связующего вещества. Эзетимиб гомогенизировали в водном растворе связующего вещества с помощью роторно-статорного гомогенизатора (примеры 1a-1f, 1h) или гомогенизатора высокого давления (пример 1g) с получением водной суспензии. Лаурилсульфат натрия (смачивающий агент) растворяли в очищенной воде, получая тем самым водный раствор. Водную суспензию смешивали с водным раствором, получая тем самым гранулирующую жидкость.

[0190] Гранулирующую жидкость распыляли с помощью бинарной форсунки на смесь

- одного интрагранулярного разбавителя (маннит: Примеры 1b, 1c, 1d, 1f, 1g, 1h, 1i; моногидрат лактозы: Примеры 1a, 1e) и

- одного интрагранулярного разрыхлителя (кроскармеллоза натрия: примеры 1a, 1b, 1c, 1d, 1g, 1h, 1i; кросповидон: пример 1e) или двух интрагранулярных разрыхлителей (кроскармеллоза натрия и кросповидон: пример 1f).

[0191] Полученные таким образом гранулы сушили до потери при сушке (LOD) менее 0,8% и просеивали через сито с отверстиями 1 мм, с получением гранулята размером d(0,5) от 200 до 260 мкм (примеры 1a, 1c, 1d и 1g).

[0192] Размеры гранулята смешивали с

- оксидом железа желтым (краситель), (Примеры 1a, 1c, 1f, 1g, 1h, 1i),
- гидрофобным коллоидным диоксидом кремния (скользящее вещество), (Примеры 1b, 1d),

- одним экстрагранулярным разбавителем (микрокристаллическая целлюлоза: примеры 1a, 1b, 1c, 1f, 1g, 1h, 1i; силицированная микрокристаллическая целлюлоза: пример 1d) или двумя экстрагранулярными разбавителями (микрокристаллическая целлюлоза и силицированная микрокристаллическая целлюлоза: пример 1e) и

- одним экстрагранулярным разрыхлителем (кроскармеллоза натрия: примеры 1a, 1b, 1c, 1d, 1f, 1g, 1h, 1i)

с получением однородной смеси.

[0193] Наконец, добавляли один смазывающий агент (стеарилфумарат натрия: примеры 1c, 1d, 1f, 1g, 1h, 1i; стеарат магния: примеры 1b, 1e) или два смазывающих агента (стеарилфумарат натрия и стеарат магния: пример 1a), с получением смеси для прессования.

Пример 2: Получение слоя аторвастатина

[0194] Таблица 4А: Композиции слоя аторвастатина для таблеток эзетимиба/аторвастатина 10/80 мг, покрытых пленочной оболочкой [мг]

Дозировка	10/80 мг								
Пример [мг на слой]	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h	2i
Аторвастатина кальция тригидрат ¹	86,8	86,8	86,8	86,8	86,8	86,8	86,8	86,8	86,8
Карбонат кальция ⁸	320	240	256	256	220	320	256	256	256
Гидроксипропилцеллюлоза ³	30	20	24	24	20	24	24	24	24
Микрокристаллическая целлюлоза ⁴	188,4	155,4	158,4	156,4	146,2	158,4	158,4	156,8	156,8

Лактозы моногидрат ⁴	194	145	218	194	135	154	218	214	210
Натрия кроскармеллоза ⁵	48	44	48	72	35	48	48	49,6	49,6
Полисорбат 80 ²	4,8	4,8	4,8	4,8	4	4,8	4,8	4,8	4,8
Гидрофобный коллоидный кремнезем ⁶								4	4
Магния стеарат ⁷	8	4	4	6	3	4	4	4	8
Общая масса	880	700	800	800	650	800	800	800	800

¹ действующее вещество; ² смачивающий агент; ³ связующее вещество; ⁴ разбавитель; ⁵ разрыхлитель; ⁶ скользящее вещество; ⁷ смазывающее вещество; ⁸ стабилизирующий агент

[0195] Таблица 4В: Композиции слоя аторвастатина для таблеток эзетимиба/аторвастатина 10/80 мг, покрытых пленочной оболочкой [мас. %]

Дозировка	10/80 мг								
Пример [мас. % на слой]	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h	2i
Аторвастатина кальция тригидрат ¹	9,9	12,4	10,9	10,9	13,4	10,9	10,9	10,9	10,9
Карбонат кальция ⁸	36,4	34,3	32,0	32,0	33,8	40,0	32,0	32,0	32,0
Гидроксипропилцеллюлоза ³	3,4	2,9	3,0	3,0	3,1	3,0	3,0	3,0	3,0
Микрокристаллическая целлюлоза ⁴	21,4	22,2	19,8	19,6	22,5	19,8	19,8	19,6	19,6
Лактозы моногидрат ⁴	22,0	20,7	27,3	24,3	20,8	19,3	27,3	26,8	26,3
Натрия кроскармеллоза ⁵	5,5	6,3	6,0	9,0	5,4	6,0	6,0	6,2	6,2
Полисорбат 80 ²	0,5	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Гидрофобный коллоидный кремнезем ⁶								0,5	0,5
Магния стеарат ⁷	0,9	0,6	0,5	0,8	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0
Общая масса	100	100	100	100	100	100	100	100	100

¹ действующее вещество; ² смачивающий агент; ³ связующее вещество; ⁴ разбавитель; ⁵ разрыхлитель; ⁶ скользящее вещество; ⁷ смазывающее вещество; ⁸ стабилизирующий агент

[0196] Таблица 5А: Композиции слоя аторвастатина для таблеток эзетимиба/аторвастатина 10/10 мг, 10/20 мг и 10/40 мг, покрытых пленочной оболочкой [мг]

Дозировка	10/10 мг		10/20 мг		10/40 мг	
Пример [мг на слой]	2j	2k	2l	2m	2n	2o
Аторвастатина кальция тригидрат ¹	10,8	10,8	21,7	21,7	43,4	43,4
Карбонат кальция ⁸	32	30	64	80	110	128
Гидроксипропилцеллюлоза ³	3	2,5	6	7,5	10	12
Микрокристаллическая целлюлоза ⁴	19,8	19,4	39,6	47,1	73,1	78,2
Лактозы моногидрат ⁴	27,3	18,1	54,5	48,5	67,5	97
Натрия кроскармеллоза ⁵	6	5,5	12	12	17,5	36
Полисорбат 80 ²	0,6	0,6	1,2	1,2	2	2,4
Магния стеарат ⁷	0,5	0,5	1	2	1,5	3
Общая масса	100	87,5	200	220	325	400

¹ действующее вещество; ² смачивающий агент; ³ связующее вещество; ⁴ разбавитель; ⁵ разрыхлитель; ⁶ скользящее вещество; ⁷ смазывающее вещество; ⁸ стабилизирующий агент

[0197] Таблица 5А: Композиции слоя аторвастатина для таблеток эзетимиба/аторвастатина 10/10 мг, 10/20 мг и 10/40 мг, покрытых пленочной оболочкой [мас. %]

Дозировка	10/10 мг		10/20 мг		10/40 мг	
пример [мас. % на слой]	2j	2k	2l	2m	2n	2o
Аторвастатина кальция тригидрат ¹	10,8	12,3	10,9	9,9	13,4	10,9
Карбонат кальция ⁸	32,0	34,3	32,0	36,4	33,8	32,0
Гидроксипропилцеллюлоза ³	3,0	2,9	3,0	3,4	3,1	3,0
Микрокристаллическая целлюлоза ⁴	19,8	22,2	19,8	21,4	22,5	19,6
Лактозы моногидрат ⁴	27,3	20,7	27,3	22,0	20,8	24,3
Натрия кроскармеллоза ⁵	6,0	6,3	6,0	5,5	5,4	9,0
Полисорбат 80 ²	0,6	0,7	0,6	0,5	0,6	0,6
Магния стеарат ⁷	0,5	0,6	0,5	0,9	0,5	0,8
Общая масса	100	100	100	100	100	100

¹ действующее вещество; ² смачивающий агент; ³ связующее вещество; ⁴ разбавитель; ⁵ разрыхлитель; ⁶ скользящее вещество; ⁷ смазывающее вещество; ⁸ стабилизирующий агент

[0198] Полисорбат 80 (смачивающий агент) и гидроксипропилцеллюлозу (связующее вещество) добавляли к предварительно нагретой очищенной воде при 55-65 °C. Полученную таким образом дисперсию охлаждали до температуры ниже 40 °C с получением гранулирующей жидкости. Аторвастатин гомогенизировали в смесителе с высоким сдвигом с микрокристаллической целлюлозой и моногидратом лактозы (разбавители), кроскармеллозой натрия (разрыхлитель) и карбонатом кальция (основная соль щелочного или щелочноземельного металла, стабилизирующий агент), получая гомогенную смесь. Гранулирующую жидкость распыляли с помощью форсунки на гомогенную смесь.

[0199] После замешивания получали уплотненные агломерированные частицы, которые затем сушили и просеивали через сито с отверстиями 0,8 мм. Полученные таким образом просеянные уплотненные агломерированные частицы сушили до потери при сушке (LOD) менее 1,8% и просеивали через сито с отверстиями 0,8 мм, с получением гранулята размером d(0,5) от 70 до 240 мкм (примеры 2c, 2d, 2f, 2g, 2h и 2i). Добавляли стеарат магния (смазывающее вещество) и гидрофобный коллоидный диоксид кремния (скользящее вещество, примеры 2h, 2i), с получением смеси для прессования.

Пример 3: Получение таблеток эзетимиба/аторвастатина, покрытых пленочной оболочкой

[0200] Таблица 6а: Конечные двуслойные твердые лекарственные формы, содержащие по меньшей мере два слоя для таблеток эзетимиб/аторвастатин 10/80 мг, покрытых пленочной оболочкой

Пример [мг на таблетку]	3a 1a+2a	3b 1b+2b	3c 1c+2c	3d 1d+2d	3e 1e+2e	3f 1f+2f	3g 1g+2g
Слой эзетимиба	220	200	200	200	170	200	200
Слой аторвастатина	880	700	800	800	650	800	800
Масса ядра каждой таблетки	1100	900	1000	1000	820	1000	1000
Покрывание Opadry [®]	29,9	19,9	24,9	24,9	19,9	19,9	19,9
Оксид железа	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой	1130	920	1025	1025	840	1020	1020

[0201] Таблица 6b: Конечные двуслойные твердые лекарственные формы, содержащие по меньшей мере два слоя для таблеток эзетимиб/аторвастатин 10/80 мг, покрытых пленочной оболочкой

Пример [мг на таблетку]	3h 1h+2h	3i 1i+2i	3j 1i+2h
Слой эзетимиба	200	200	200
Слой аторвастатина	800	800	800
Масса ядра каждой таблетки	1000	1000	1000
Покрывание Opadry [®]	19,9	19,9	19,9
Оксид железа	0,1	0,1	0,1
Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой	1020	1020	1020

[0202] Таблица 7: Конечные двухслойные твердые лекарственные формы, содержащие не менее двух слоев для таблеток эзетимиба/аторвастатина 10/10 мг, 10/20 мг, 10/40 мг и 10/80 мг, покрытых пленочной оболочкой

Дозировка	10/10 мг		10/20 мг		10/40 мг	
Пример [мг на таблетку]	3k 1a+2j	3l 1b+2k	3m 1c+2l	3n 1d+2m	3o 1e+2n	3p 1f+2o
Слой эзетимиба	220	200	200	200	170	200
Слой аторвастатина	100	87,5	200	220	325	400
Масса ядра каждой таблетки	320	287,5	400	420	495	600
Покрывание Opadry [®]	10	9	11,9	12,9	16,9	17,9
Оксид железа			0,1	0,1	0,1	0,1
Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой	330	296,5	412	433	512	618

[0203] При получении двухслойных таблеток согласно Примерам 3a-3g, 3h-3j, и 3k-3p смесь для прессования согласно Примерам 2a-2g, 2h-2i, и 2j-2o, соответственно, прессовали с образованием первого слоя. Затем добавляли смесь для сжатия согласно Примерам 1a-1i, соответственно, и прессовали первым слоем с образованием двухслойной таблетки.

[0204] При получении двухслойных таблеток по примерам 3k и 3l смесь для прессования по примерам 1a и 1b, соответственно, прессовали с образованием первого

слоя. Затем добавляли смесь для сжатия из примеров 2j и 2k, соответственно, и прессовали с первым слоем с образованием двухслойной таблетки.

[0205] Все полученные двухслойные таблетки впоследствии покрывали пленочной оболочкой Opadry®.

Пример 4: Профиль растворения таблеток эзетимиба/аторвастатина, покрытых пленочной оболочкой

[0206] Профиль растворения *in vitro* для эзетимиба, высвобождаемого из двухслойной таблетки примера 3g (10/80 мг, 1g+2g, измеряли в фосфатном буфере, pH 6,8, с 0,2% мас./об. твина 80 при 75 об/мин (рекомендуемый метод растворения в соответствии с Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA)). Профиль растворения эзетимиба *in vitro* показан на фиг. 1.

[0207] Как показано на фиг. 1, профиль растворения эзетимиба, высвобождаемого из двухслойной таблетки Примера 3g согласно изобретению, удовлетворяет требованиям сходства по сравнению с профилем растворения эзетимиба, высвобождаемого из Atozet® 10/80 мг (B.No: S034177) и из Ezetrol® 10 мг (B.No: S027811). В частности, двухслойная таблетка по примеру 3g согласно изобретению даже обеспечивает более быстрое растворение в течение первых 5 минут. Таким образом, как показано на фиг. 1, двухслойные таблетки согласно изобретению обеспечивают улучшенное растворение эзетимиба *in vitro* по сравнению с референтным продуктом Эзетрол® и референтным комбинированным продуктом Атозет®.

[0208] Профиль растворения *in vitro* для аторвастатина, высвобождаемого из двухслойной таблетки примера 3g (10/80 мг, 1g+2g), измеряли в 0,005 М HCl. Профиль растворения аторвастатина *in vitro* показан на фиг. 2.

[0209] Как показано на фиг. 2, профиль растворения аторватсатина, высвобождаемого из двухслойной таблетки Примера 3g согласно изобретению, удовлетворяет требованиям сходства по сравнению с профилем растворения аторвастатина, высвобождаемого из Атозета® 10/80 мг (B.No: S034177) и из Сортиса® 10 мг (B.No: SK1527).

Пример 5: Химическая стабильность таблеток эзетимиба/аторвастатина, покрытых пленочной оболочкой

[0210] Химическая стабильность твердых лекарственных форм, содержащих по меньшей мере два слоя по изобретению, упакованных в блистерную упаковку Alu/Alu (промытую азотом), сопоставима с Атозетом®, Эзетролом® и Сортисом® (таблица 8). Химическую стабильность образцов испытывали в условиях ускоренного старения (т.е. 40 °C/ 75% относительной влажности) в течение трех месяцев.

Таблица 8: Результаты исследования стабильности твердых лекарственных форм, содержащих по меньшей мере два слоя согласно изобретению, Атозет® (10/80 мг (R019711)), Сортис® (80 мг (W53718)) и Эзетрол® (10 мг (NO34153)):

Продукт	Хранение	Примеси [%]						
		Аторвастатин					Эзетимиб	
		А*	В*	Н*	Не указано индивидуально*	Всего	Не указано индивидуально*	Всего
		0,3% или менее	0,3% или менее	0,5% или менее	0,2% или менее	2,5% или менее	0,2% или менее	1,0% или менее
Пример 3с	До	н.о.у. (ниже определяемого уровня)	н.о.у.	н.о.у.	н.о.у.	н.о.у.	н.о.у.	н.о.у.
	После	н.о.у.	н.о.у.	н.о.у.	н.о.у.	н.о.у.	0,11	0,11
Атозет®	До	н.о.у.	н.о.у.	н.о.у.	н.о.у.	н.о.у.	н.о.у.	н.о.у.
	После	н.о.у.	н.о.у.	0,14	н.о.у.	0,14	0,23	0,23
Сортис®	До	н.о.у.	н.о.у.	н.о.у.	н.о.у.	н.о.у.	н.о. (не определено)	н.о.
	После	н.о.у.	н.о.у.	н.о.у.	0,11	0,11	н.о.	н.о.
Эзетрол®	До	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.у.	0,13
	После	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	0,13	0,25

* как определено в Ph. Eur.; н.о.у. - ниже определяемого уровня (0,10% или менее); примеси аторвастатина не анализировались для Эзетрола®, а примеси эзетимиба не определялись (н.о.) для Сортис®, поскольку Эзетрол® не содержит Аторвастатина, а Сортис® не содержит Эзетимиба.

[0211] Как продемонстрировано данными в таблице 8, химическая стабильность эзетимиба и аторвастатина в двухслойной таблице примера 3с согласно изобретению удовлетворяет требованиям стабильности. В частности, стабильность эзетимиба в двухслойной таблице примера 3с согласно изобретению даже лучше, чем стабильность эзетимиба в референтном продукте Эзетрол[®] (10 мг (NO34153)) и референтном комбинированном продукте Атозет[®] (10/80 мг (R019711)). Аналогичным образом, стабильность аторвастатина в двухслойной таблице таблетке примера 3с согласно изобретению даже лучше, чем стабильность аторвастатина в референтном продукте Сортис[®] (80 мг (W53718)) и референтном комбинированном продукте Атозет[®] (10/80 мг (R019711)).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая лекарственная форма, содержащая
 - слой эзетимиба, содержащий эзетимиб, его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват; первый разбавитель; необязательно, второй разбавитель; и необязательно, первое связующее вещество;
предпочтительно, где слой эзетимиба содержит интрагранулярную фазу и необязательно экстрагранулярную фазу; и
 - слой аторвастатина, содержащий аторвастатин, его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват;
предпочтительно, где слой аторвастатина содержит интрагранулярную фазу и необязательно экстрагранулярную фазу;
где
 - первый разбавитель слоя эзетимиба представляет собой сахарный спирт; предпочтительно, маннит; и/или
 - необязательно первое связующее вещество в слое эзетимиба представляет собой поливинилпирролидон.
2. Лекарственная форма по п. 1, где первый разбавитель представляет собой сахарный спирт; предпочтительно выбранный из группы, состоящей из маннита, сорбита, мальтита, ксилита, лактита и эритрита и их смесей; более предпочтительно маннита.
3. Лекарственная форма по п. 1 или 2, где по существу все количество первого разбавителя содержится в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба.
4. Лекарственная форма по любому из пп. 1-3, где массовое содержание первого разбавителя составляет:
 - по меньше мере 7,5 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 10 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 12,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 15 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 17,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 20 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 22,5 мас.% и, в частности, по меньшей мере 25 мас.%;
 - не более 72,5 мас.%, предпочтительно не более 70 мас.%, более предпочтительно не более 67,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 65 мас.%, еще более предпочтительно не более 62,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 60 мас.%, наиболее предпочтительно не более 57,5 мас.% и, в частности, не более 55 мас.% и/или

- в пределах $30 \pm 5,0$ мас.%, 35 ± 10 мас.%, $35 \pm 5,0$ мас.%, 40 ± 10 мас.%, $40 \pm 5,0$ мас.%, 45 ± 10 мас.%, $45 \pm 5,0$ мас.% или $50 \pm 5,0$ мас.%;

в каждом случае относительно общей массы слоя эзетимиба.

5. Лекарственная форма по любому из пп. 1-4, где по существу все количество первого связующего вещества содержится в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба.

6. Лекарственная форма по любому из пп. 1-5, где первое связующее вещество выбрано из группы, состоящей из:

- повидона (поливинилпирролидона) или коповидона (сополимера винилпирролидон-винилацетат);

- целлюлозы; предпочтительно порошкообразной целлюлозы, кристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силицированной микрокристаллической целлюлозы;

- производных целлюлозы, сложных эфиров целлюлозы или простых эфиров целлюлозы; предпочтительно гидроксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы или гидроксипропилметилцеллюлозы;

- поливинилового спирта;

- крахмала или производных крахмала; предпочтительно кукурузного крахмала, картофельного крахмала, рисового крахмала, α -крахмала или прежелатинизированного крахмала;

- моно- или полисахаридов; предпочтительно декстрина, гуммиарабика или пуллулана;

- поли(мет)акрилатов и

- их смесей;

предпочтительно повидона (поливинилпирролидона) или коповидона (сополимера винилпирролидон-винилацетат); более предпочтительно повидона (поливинилпирролидона).

7. Лекарственная форма по любому из пп. 1-6, где массовое содержание первого связующего вещества составляет:

- по меньшей мере 0,1 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,3 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,7 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,9 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,1 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 1,3 мас.% и, в частности, по меньшей мере 1,5 мас.%;

- не более 5,9 мас.%, предпочтительно не более 5,7 мас.%, более предпочтительно не более 5,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 5,3 мас.%, еще более предпочтительно не более 5,1 мас.%, еще более предпочтительно не более 4,9 мас.%, наиболее предпочтительно не более 4,7 мас.% и, в частности, не более 4,5 мас.% и/или

- в пределах $2,0 \pm 0,5$ мас.%, $2,5 \pm 1,0$ мас.%, $2,5 \pm 0,5$ мас.%, $3,0 \pm 1,0$ мас.%, $3,0 \pm 0,5$ мас.%, $3,5 \pm 1,0$ мас.%, $3,5 \pm 0,5$ мас.% или $4,0 \pm 0,5$ мас.%;

в каждом случае относительно общей массы слоя эзетимиба.

8. Лекарственная форма по любому из пп. 1-7, где по меньшей мере часть или по существу все количество второго разбавителя содержится в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба.

9. Лекарственная форма по любому из пп. 1-8, где по существу все количество второго разбавителя содержится в экстрагранулярной фазе слоя эзетимиба.

10. Лекарственная форма по любому из пп. 1-9, где второй разбавитель выбран из группы, состоящей из:

- лактозы; предпочтительно безводной лактозы, лактозогидрата, частично аморфной лактозы, полностью аморфной лактозы;

- крахмала или производных крахмала; предпочтительно частично или полностью прежелатинизированного крахмала, кукурузного крахмала, пшеничного крахмала, рисового крахмала, крахмала тапиоки, картофельного крахмала;

- целлюлозы или производных целлюлозы; предпочтительно порошкообразной целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силицированной микрокристаллической целлюлозы, совместно обработанной микрокристаллической целлюлозы с другими эксципиентами, такими как лактоза, крахмал, диоксид кремния и маннит;

- моносахаридов, дисахаридов, олигосахаридов и сахарных спиртов; предпочтительно глюкозы, фруктозы, сахарозы, моногидрата лактозы, безводной лактозы, α -лактозы, β -лактозы, рафинозы, изомальтозы, трегалозы, декстратов, маннита, эритрита, сорбита, мальтита, ксилита, лактита или прессованных сахаров и

- их смеси;

предпочтительно микрокристаллической целлюлозы, которая необязательно может быть силицированной, моногидрата лактозы и их смеси; более предпочтительно микрокристаллической целлюлозы, которая необязательно может быть силицированной.

11. Лекарственная форма по любому из пп. 1-10, где массовое содержание второго разбавителя составляет:

- по меньшей мере 8,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 10 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 12 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 14 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 16 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 18 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 20 мас.% и, в частности, по меньшей мере 22 мас.%;

- не более 71 мас.%, предпочтительно не более 69 мас.%, более предпочтительно не более 67 мас.%, еще более предпочтительно не более 65 мас.%, еще более предпочтительно не более 63 мас.%, еще более предпочтительно не более 61 мас.%, наиболее предпочтительно не более 59 мас.% и, в частности, не более 55 мас.% и/или

- в пределах $25 \pm 5,0$ мас.%, 30 ± 10 мас.%, $30 \pm 5,0$ мас.%, 35 ± 10 мас.%, $35 \pm 5,0$ мас.%, 40 ± 10 мас.%, $40 \pm 5,0$ мас.%, 45 ± 10 мас.%, $45 \pm 5,0$ мас.% или $50 \pm 5,0$ мас.%;

в каждом случае относительно общей массы слоя эзетимиба.

12. Лекарственная форма по любому из пп. 1-11, где слой эзетимиба не содержит лактозы, то есть ни моногидрата лактозы, ни дигидрата лактозы, ни безводной лактозы, ни высушенной распылением лактозы, ни кристаллической лактозы, ни частично аморфной лактозы, ни полностью аморфной лактозы.

13. Лекарственная форма по любому из пп. 1-12, где эзетимиб, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват присутствуют в несолевой несольватированной форме эзетимиба.

14. Лекарственная форма по любому из пп. 1-13, где массовое содержание эзетимиба, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата составляет:

- по меньшей мере 1,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 1,5 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 2,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 3,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 3,5 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 4,0 мас.% и, в частности, по меньшей мере 4,5 мас.%;

- не более 9,5 мас.%, предпочтительно не более 9,0 мас.%, более предпочтительно не более 8,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 8,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 7,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 7,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 6,5 мас.% и, в частности, не более 6,0 мас.% и/или

- в пределах $5,0 \pm 0,5$ мас.% или $5,5 \pm 0,5$ мас.%;

которое в каждом случае выражается как эквивалентная масса по отношению к несолевой несольватированной форме эзетимиба и по отношению к общей массе слоя эзетимиба.

15. Лекарственная форма по любому из пп. 1-14, где по существу все количество эзетимиба, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, содержащегося в лекарственной форме, присутствует в слое эзетимиба.

16. Лекарственная форма по любому из пп. 1-15, где по существу все количество эзетимиба, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, содержащегося в слое эзетимиба, содержится в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба.

17. Лекарственная форма по любому из пп. 1-16, где слой эзетимиба содержит первый разрыхлитель, предпочтительно кроскармеллозу натрия; и необязательно второй разрыхлитель; предпочтительно кросповидон.

18. Лекарственная форма по п. 17, где по меньшей мере часть первого разрыхлителя содержится в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба.

19. Лекарственная форма по п. 17 или 18, где по меньшей мере часть первого разрыхлителя содержится в экстрагранулярной фазе слоя эзетимиба.

20. Лекарственная форма по п. 19, где относительное массовое соотношение части первого разрыхлителя, содержащегося в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба, и части первого разрыхлителя, содержащегося в экстрагранулярной фазе слоя эзетимиба, составляет от 0,1 до 0,9, предпочтительно от 0,2 до 0,8 и более предпочтительно от 0,3 до 0,7.

21. Лекарственная форма по любому из пп. 17-20, где по меньшей мере часть или по существу все количество необязательно присутствующего второго разрыхлителя содержится в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба.

22. Лекарственная форма по любому из пп. 17-21, где первый разрыхлитель и необязательно второй разрыхлитель независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из:

- целлюлозы или производных целлюлозы; предпочтительно микрокристаллической целлюлозы, метилцеллюлозы, натриевых солей карбоксиметилцеллюлозы, кальциевых солей карбоксиметилцеллюлозы или сшитой карбоксиметилцеллюлозы, например кроскармеллозы натрия и/или кроскармеллозы кальция; предпочтительно кроскармеллозы натрия;

- кросповидона;

- крахмала или производных крахмала; предпочтительно крахмала, кукурузного крахмала, прежелатинизированного крахмала, гликолята крахмала натрия, модифицированного крахмала, гидроксипропилкрахмала или карбоксиметилкрахмала;

- полакрилина калия или докузата натрия;

- простых эфиров целлюлозы; предпочтительно низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы (L-HPC);

- гетерогликанов; предпочтительно альгиновой кислоты или альгинатов, например, альгината натрия или альгината кальция; агар-агара, гуаровой камеди или камеди;

- полиакрилатов;

- глюкозаминов; предпочтительно хитозана и

- их смеси;

предпочтительно кроскармеллозы натрия, кросповидона и их смеси; более предпочтительно кроскармеллозы натрия.

23. Лекарственная форма по любому из пп. 17-22, где общее массовое содержание первого разрыхлителя и необязательно присутствующего второго разрыхлителя составляет:

- по меньшей мере 3,5 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 4,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 4,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 5,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 6,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 6,5 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 7,0 мас.% и, в частности, по меньшей мере 7,5 мас.%;

- не более 16,5 мас.%, предпочтительно не более 16 мас.%, более предпочтительно не более 15,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 15 мас.%, еще более предпочтительно не более 14,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 14 мас.%, наиболее предпочтительно не более 13,5 мас.% и, в частности, не более 13 мас.% и/или

- в пределах $9,0 \pm 1,0$ мас.%, $10 \pm 2,0$ мас.%, $10 \pm 1,0$ мас.%, $11 \pm 2,0$ мас.%, $11 \pm 1,0$ мас.%, $12 \pm 1,0$ мас.%;

в каждом случае относительно общей массы слоя эзетимиба.

24. Лекарственная форма по любому из пп. 1-23, где слой эзетимиба содержит первый смачивающий агент.

25. Лекарственная форма по п. 24, где по существу все количество первого смачивающего агента содержится в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба.

26. Лекарственная форма по п. 24 или 25, где первый смачивающий агент выбран из группы, состоящей из катионных поверхностно-активных веществ, анионных поверхностно-активных веществ, цвиттер-ионных поверхностно-активных веществ и неионных поверхностно-активных веществ; предпочтительно анионного поверхностно-активного вещества; более предпочтительно лаурилсульфата натрия.

27. Лекарственная форма по любому из пп. 24-26, где массовое содержание первого смачивающего агента составляет:

- по меньшей мере 0,3 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,4 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,6 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,7 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,8 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,9 мас.% и, в частности, по меньшей мере 1,0 мас.%;

- не более 7,5 мас.%, предпочтительно не более 7,0 мас.%, более предпочтительно не более 6,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 6,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 5,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 5,0 мас.%, наиболее предпочтительно не более 4,5 мас.% и, в частности, не более 4,0 мас.% и/или

- в пределах $2,0 \pm 1,0$ мас.%, $3,0 \pm 1,0$ мас.%;

в каждом случае относительно общей массы слоя эзетимиба.

28. Лекарственная форма по любому из пп. 1-27, где аторвастатин, его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват присутствуют в форме аторвастатина кальция (2:1); предпочтительно тригидрата аторвастатина кальция (2:1).

29. Лекарственная форма по любому из пп. 1-28, где массовое содержание аторвастатина, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата составляет:

- по меньшей мере 6,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 6,5 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 7,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 7,5 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 8,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 8,5 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 9,0 мас.% и, в частности, по меньшей мере 9,5 мас.%;

- не более 17 мас.%, предпочтительно не более 16,5 мас.%, более предпочтительно не более 16 мас.%, еще более предпочтительно не более 15,5 мас.%, еще более предпочтительно не более 15 мас.%, еще более предпочтительно не более 14,5 мас.%, наиболее предпочтительно не более 14 мас.% и, в частности, не более 13,5 мас.% и/или

- в пределах $10 \pm 1,0$ мас.%, $11 \pm 2,0$ мас.%, $11 \pm 1,0$ мас.%, $12 \pm 2,0$ мас.%, $12 \pm 1,0$ мас.% или $13 \pm 1,0$ мас.%;

которое в каждом случае выражается в виде фактической массы аторвастатина, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата и относительно общей массы слоя аторвастатина.

30. Лекарственная форма по любому из пп. 1-29, где по существу все количество аторвастатина, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, содержащегося в лекарственной форме, присутствует в слое аторвастатина.

31. Лекарственная форма по любому из пп. 1-30, где по существу все количество аторвастатина, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, содержащегося в слое аторвастатина, содержится в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина.

32. Лекарственная форма по любому из пп. 1-31, где слой аторвастатина содержит основную соль щелочного или щелочноземельного металла.

33. Лекарственная форма по п. 32, где основная соль щелочного или щелочноземельного металла выбрана из группы, состоящей из карбоната кальция, гидроксида кальция, гидрокарбоната натрия, гидрокарбоната калия, карбоната натрия, карбоната калия, двухосновного фосфата кальция, трехосновного фосфата кальция, сульфата кальция, ацетата кальция, глюконата кальция, фосфата глицерина кальция, карбоната магния, гидроксида магния, сульфата магния, ацетата магния, силиката магния, алюмината магния или их смесей, предпочтительно карбоната кальция.

34. Лекарственная форма по п. 32 или 33, где по существу все количество соли основного щелочного или щелочноземельного металла содержится в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина.

35. Лекарственная форма по любому из пп. 32-34, где массовое содержание соли основного щелочного или щелочноземельного металла составляет:

- по меньшей мере 18 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 20 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 22 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 24 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 26 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 28 мас.%, наиболее предпочтительно более 30 мас.% и, в частности, по меньшей мере 31 мас.%;

- не более 47 мас.%, предпочтительно не более 46 мас.%, более предпочтительно не более 45 мас.%, еще более предпочтительно не более 44 мас.%, еще более предпочтительно не более 43 мас.%, еще более предпочтительно не более 42 мас.%, наиболее предпочтительно не более 41 мас.% и, в частности, не более 40 мас.% и/или

- в пределах $32,5 \pm 5,0$ мас.%, $35 \pm 5,0$ мас.% или $37,5 \pm 5$ мас.%;

в каждом случае относительно общей массы слоя эзетимиба.

36. Лекарственная форма по любому из пп. 1-35, где слой аторвастатина содержит третий разбавитель; предпочтительно лактозу; более предпочтительно моногидрат лактозы.

37. Лекарственная форма по п. 36, где по меньшей мере часть или по существу все количество третьего разбавителя содержится в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина.

38. Лекарственная форма по п. 36 или 37, где массовое содержание третьего разбавителя составляет:

- по меньшей мере 5,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 7,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 9,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 11 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 13 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 15 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 17 мас.% и, в частности, по меньшей мере 19 мас.%;

- не более 42 мас.%, предпочтительно не более 40 мас.%, более предпочтительно не более 38 мас.%, еще более предпочтительно не более 36 мас.%, еще более предпочтительно не более 34 мас.%, еще более предпочтительно не более 32 мас.%, наиболее предпочтительно не более 30 мас.% и, в частности, не более 28 мас.% и/или

- в пределах $20 \pm 2,5$ мас.%, $22,5 \pm 2,5$ мас.% или $25 \pm 2,5$ мас.%;

в каждом случае относительно общей массы слоя аторвастатина.

39. Лекарственная форма по любому из пп. 1-38, где слой аторвастатина содержит четвертый разбавитель; предпочтительно микрокристаллическую целлюлозу, которая может быть необязательно силицирована.

40. Лекарственная форма по п. 39, где по меньшей мере часть или по существу все количество четвертого разбавителя содержится в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина.

41. Лекарственная форма по п. 39 или 40, где массовое содержание четвертого разбавителя составляет:

- по меньшей мере 5,0 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 7,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 9,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 11 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 13 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 15 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 17 мас.% и, в частности, по меньшей мере 19 мас.%;

- не более 37 мас.%, предпочтительно не более 35 мас.%, более предпочтительно не более 33 мас.%, еще более предпочтительно не более 31 мас.%, еще более предпочтительно не более 29 мас.%, еще более предпочтительно не более 27 мас.%, наиболее предпочтительно не более 25 мас.% и, в частности, не более 23 мас.% и/или

- в пределах $20,5 \pm 1,0$ мас.%, $21 \pm 2,0$ мас.%, $21 \pm 1,0$ мас.% или $21,5 \pm 1,0$ мас.%;

в каждом случае относительно общей массы слоя аторвастатина.

42. Лекарственная форма по любому из пп. 1-41, где слой аторвастатина содержит второе связующее вещество; предпочтительно простой эфир целлюлозы; более предпочтительно гидроксипропилцеллюлозу.

43. Лекарственная форма по п. 42, где по существу все количество второго связующего вещества содержится в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина.

44. Лекарственная форма по п. 42 или 43, где массовое содержание второго связующего вещества составляет:

- по меньшей мере 0,8 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 1,1 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 1,4 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 1,7 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,0 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,3 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 2,6 мас.% и, в частности, по меньшей мере 2,9 мас.%;

- не более 5,6 мас.%, предпочтительно не более 5,3 мас.%, более предпочтительно не более 5,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 4,7 мас.%, еще более предпочтительно не более 4,4 мас.%, еще более предпочтительно не более 4,1 мас.%, наиболее предпочтительно не более 3,8 мас.% и, в частности, не более 3,5 мас.% и/или

- в пределах $3,0 \pm 0,5$ мас.% или $3,5 \pm 0,5$ мас.%;

в каждом случае относительно общей массы слоя аторвастатина.

45. Лекарственная форма по любому из пп. 1-44, где слой аторвастатина содержит третий разрыхлитель, предпочтительно кроскармеллозу натрия.

46. Лекарственная форма по п. 45, где по меньшей мере часть или по существу все количество третьего разрыхлителя содержится в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина.

47. Лекарственная форма по п. 45 или 46, где массовое содержание третьего разрыхлителя составляет:

- по меньшей мере 2,6 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 3,0 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 3,4 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 3,8 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 4,2 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 4,6 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 5,0 мас.% и, в частности, по меньшей мере 5,4 мас.%;

- не более 16 мас.%, предпочтительно не более 15 мас.%, более предпочтительно не более 14 мас.%, еще более предпочтительно не более 13 мас.%, еще более предпочтительно не более 12 мас.%, еще более предпочтительно не более 11 мас.%, наиболее предпочтительно не более 10 мас.% и, в частности, не более 9,0 мас.% и/или

- в пределах $6,0 \pm 1,0$ мас.%, $7,0 \pm 2,0$ мас.%, $7,0 \pm 1,0$ мас.% или $8,0 \pm 1,0$ мас.%;
в каждом случае относительно общей массы слоя аторвастатина.

48. Лекарственная форма по любому из пп. 1-47, где слой аторвастатина содержит второй смачивающий агент; предпочтительно полисорбат (этоксилированные сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты); более предпочтительно полисорбат 80 (полиоксиэтилен (20)-сорбит-моноолеат).

49. Лекарственная форма по п. 48, где по существу все количество второго смачивающего агента содержится в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина.

50. Лекарственная форма по п. 48 или 49, где массовое содержание второго смачивающего агента составляет:

- по меньшей мере 0,1 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 0,15 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 0,2 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,25 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,3 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 0,35 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,4 мас.% и, в частности, по меньшей мере 0,45 мас.%;
- не более 1,4 мас.%, предпочтительно не более 1,3 мас.%, более предпочтительно не более 1,2 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,1 мас.%, еще более предпочтительно не более 1,0 мас.%, еще более предпочтительно не более 0,9 мас.%, наиболее предпочтительно не более 0,8 мас.% и, в частности, не более 0,7 мас.% и/или
- в пределах $0,6 \pm 0,1$ мас.%;
в каждом случае относительно общей массы слоя аторвастатина.

51. Лекарственная форма по любому из пп. 1-50, где массовое соотношение слоя эзетимиба к слою аторвастатина составляет от 0,1 до 6, предпочтительно от 0,15 до 4 и более предпочтительно от 0,2 до 2.

52. Лекарственная форма по любому из пп. 1-51, которая не содержит каких-либо других фармацевтически активных ингредиентов, кроме эзетимиба, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, и аторвастатина, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

53. Лекарственная форма по любому из пп. 1-52, которая представляет собой двухслойную таблетку; предпочтительно двухслойную таблетку, покрытую пленочной оболочкой.

54. Лекарственная форма по любому из пп. 1-53, которая в условиях *in vitro* в соответствии со способом USP (фармакопея США) с использованием лопастной мешалки, необязательно снабженным 7-витковым спиральным грузилом, при 75 об./мин и $37 \pm 0,5$ °C

в 900 мл фосфатного буфера при pH 6,8 с 0,2% мас./об. Tween 80 высвобождает через 5 минут по меньшей мере 50% эзетимиба, который первоначально содержался в лекарственной форме в количестве, предпочтительно по меньшей мере 55%, более предпочтительно по меньшей мере 60%, еще более предпочтительно по меньшей мере 65%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 70% и, в частности, по меньшей мере 75%.

55. Лекарственная форма по любому из пп. 1-54, где слой эзетимиба содержит:

- 53 ± 40 мас.%, предпочтительно 53 ± 35 мас.%, более предпочтительно 53 ± 30 мас.%, еще более предпочтительно 53 ± 25 мас.%, еще более предпочтительно 53 ± 20 мас.%, еще более предпочтительно 53 ± 15 мас.%, наиболее предпочтительно 53 ± 10 мас.% и, в частности, 53 ± 5 мас.% первого разбавителя; предпочтительно сахарного спирта; более предпочтительно маннита; предпочтительно в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба; и/или

- не содержит лактозы; и/или

- $1,5 \pm 1,4$ мас.%, предпочтительно $1,5 \pm 1,2$ мас.%, более предпочтительно $1,5 \pm 1,0$ мас.%, еще более предпочтительно $1,5 \pm 0,8$ мас.%, еще более предпочтительно $1,5 \pm 0,6$ мас.%, еще более предпочтительно $1,5 \pm 0,4$ мас.%, наиболее предпочтительно $1,5 \pm 0,2$ мас.% смазывающего вещества; предпочтительно стеарилфумарата натрия; предпочтительно в экстрагранулярной фазе слоя эзетимиба; и/или- не содержит стеарата магния;

в каждом случае относительно общей массы слоя эзетимиба.

56. Лекарственная форма по любому из пп. 1-55, где слой эзетимиба содержит:

- 24 ± 20 мас.%, предпочтительно 24 ± 18 мас.%, более предпочтительно 24 ± 16 мас.%, еще более предпочтительно 24 ± 14 мас.%, еще более предпочтительно 24 ± 12 мас.%, еще более предпочтительно 24 ± 10 мас.%, наиболее предпочтительно 24 ± 8 мас.% и, в частности, 24 ± 6 мас.% второго разбавителя; предпочтительно микрокристаллической целлюлозы; предпочтительно в экстрагранулярной фазе слоя эзетимиба; и/или

- 10 ± 9 мас.%, предпочтительно 10 ± 8 мас.%, более предпочтительно 10 ± 7 мас.%, еще более предпочтительно 10 ± 6 мас.%, еще более предпочтительно 10 ± 5 мас.%, еще более предпочтительно 10 ± 4 мас.%, наиболее предпочтительно 10 ± 3 мас.% и, в частности, 10 ± 2 мас.% первого разрыхлителя; предпочтительно кроскармеллозы натрия; предпочтительно часть в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба и часть в экстрагранулярной фазе слоя эзетимиба; предпочтительно, где относительное массовое соотношение указанной части, содержащейся в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба, и

указанной части, содержащейся в экстрагранулярной фазе слоя эзетимиба, составляет от 0,3 до 0,7; и/или

- $5,0 \pm 4,5$ мас.%, предпочтительно $5,0 \pm 4,0$ мас.%, более предпочтительно $5,0 \pm 3,5$ мас.%, еще более предпочтительно не более $5,0 \pm 3,0$ мас.%, еще более предпочтительно $5,0 \pm 2,5$ мас.%, еще более предпочтительно $5,0 \pm 2,0$ мас.%, наиболее предпочтительно $5,0 \pm 1,5$ мас.% и, в частности, $5,0 \pm 1,0$ мас.% эзетимиба в несольватной несолевой форме; предпочтительно в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба; и/или

- $3,0 \pm 2,7$ мас.%, предпочтительно $3,0 \pm 2,4$ мас.%, более предпочтительно $3,0 \pm 2,1$ мас.%, еще более предпочтительно $3,0 \pm 1,8$ мас.%, еще более предпочтительно $3,0 \pm 1,5$ мас.%, еще более предпочтительно $3,0 \pm 1,2$ мас.%, наиболее предпочтительно $3,0 \pm 0,9$ мас.% и, в частности, $3,0 \pm 0,6$ мас.% первого связующего вещества; предпочтительно поливинилпирролидона; предпочтительно в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба; и/или

- $3,0 \pm 2,7$ мас.%, предпочтительно $3,0 \pm 2,4$ мас.%, более предпочтительно $3,0 \pm 2,1$ мас.%, еще более предпочтительно $3,0 \pm 1,8$ мас.%, еще более предпочтительно $3,0 \pm 1,6$ мас.%, еще более предпочтительно $3,0 \pm 1,4$ мас.%, наиболее предпочтительно $3,0 \pm 1,2$ мас.% и, в частности, $3,0 \pm 1,0$ мас.% первого смачивающего агента; предпочтительно лаурилсульфата натрия; предпочтительно в интрагранулярной фазе слоя эзетимиба;

в каждом случае относительно общей массы слоя эзетимиба.

57. Лекарственная форма по любому из пп. 1-56, где слой аторвастатина содержит по меньшей мере 12 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 15 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 18 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 21 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 24 мас.%, еще более предпочтительно по меньшей мере 27 мас.%, наиболее предпочтительно более 30 мас.% и, в частности, по меньшей мере 31 мас.% соли основного щелочного или щелочноземельного металла; предпочтительно карбоната кальция; предпочтительно в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина; в каждом случае относительно общей массы слоя аторвастатина.

58. Лекарственная форма по любому из пп. 1-57, где слой аторвастатина содержит:

- 27 ± 20 мас.%, предпочтительно 27 ± 18 мас.%, более предпочтительно 27 ± 16 мас.%, еще более предпочтительно 24 ± 14 мас.%, еще более предпочтительно 27 ± 12 мас.%, еще более предпочтительно 27 ± 10 мас.%, наиболее предпочтительно 27 ± 8 мас.% и, в частности, 27 ± 6 мас.% третьего разбавителя; предпочтительно лактозы; более

предпочтительно моногидрата лактозы; предпочтительно в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина и/или

- 20 ± 18 мас.%, предпочтительно 20 ± 16 мас.%, более предпочтительно 20 ± 14 мас.%, еще более предпочтительно 20 ± 12 мас.%, еще более предпочтительно 20 ± 10 мас.%, еще более предпочтительно 20 ± 8 мас.%, наиболее предпочтительно 20 ± 6 мас.% и, в частности, 20 ± 4 мас.% четвертого разбавителя; предпочтительно микрокристаллической целлюлозы; предпочтительно в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина и/или

- 11 ± 10 мас.%, предпочтительно 11 ± 9 мас.%, более предпочтительно 11 ± 8 мас.%, еще более предпочтительно 11 ± 7 мас.%, еще более предпочтительно 11 ± 6 мас.%, еще более предпочтительно 11 ± 5 мас.%, наиболее предпочтительно 11 ± 4 мас.% и, в частности, 11 ± 3 мас.% аторвастатина тригидрата кальция; предпочтительно в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина; и/или

- $6,0 \pm 5,5$ мас.%, предпочтительно $6,0 \pm 5,0$ мас.%, более предпочтительно $6,0 \pm 4,5$ мас.%, еще более предпочтительно $6,0 \pm 4,0$ мас.%, еще более предпочтительно $6,0 \pm 3,5$ мас.%, еще более предпочтительно $6,0 \pm 3,0$ мас.%, наиболее предпочтительно $6,0 \pm 2,5$ мас.% и, в частности, $6,0 \pm 2,0$ мас.% третьего разрыхлителя; предпочтительно кроскармеллозы натрия; предпочтительно в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина; и/или

- $3,0 \pm 2,7$ мас.%, предпочтительно $3,0 \pm 2,4$ мас.%, более предпочтительно $3,0 \pm 2,1$ мас.%, еще более предпочтительно $3,0 \pm 1,8$ мас.%, еще более предпочтительно $3,0 \pm 1,6$ мас.%, еще более предпочтительно $3,0 \pm 1,4$ мас.%, наиболее предпочтительно $3,0 \pm 1,2$ мас.% и, в частности, $3,0 \pm 1,0$ мас.% второго связующего; предпочтительно гидроксипропилцеллюлозы; предпочтительно в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина; и/или

- $0,6 \pm 0,5$ мас.%, предпочтительно $0,6 \pm 0,4$ мас.%, более предпочтительно $0,6 \pm 0,3$ мас.%, еще более предпочтительно $0,6 \pm 0,2$ мас.%, еще более предпочтительно $0,6 \pm 0,1$ мас.% второго смачивающего агента; предпочтительно полисорбата; более предпочтительно полисорбата 80; предпочтительно в интрагранулярной фазе слоя аторвастатина;

в каждом случае относительно общей массы слоя аторвастатина.

59. Лекарственная форма по любому из пп. 1-58, где слой эзетимиба получают влажным гранулированием; предпочтительно водным влажным гранулированием.

60. Лекарственная форма по любому из пп. 1-59, где слой аторвастатина получают влажным гранулированием; предпочтительно водным влажным гранулированием.

61. Способ получения твердой лекарственной формы по любому из пп. 1-60, включающий стадии:

А) получения смеси для прессования эзетимиба, включающий подстадии:

а) диспергирования первого связующего вещества в подходящей жидкости с получением дисперсии;

б) гомогенизации эзетимиба, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата в дисперсии, полученной на подстадии а), с получением таким образом суспензии;

с) диспергирования первого смачивающего агента в подходящей жидкости с получением дисперсии;

д) смешивания суспензии, полученной на подстадии б), и дисперсии, полученной на подстадии с), с получением гранулирующей жидкости;

е) распыления гранулирующей жидкости на смесь, содержащую первый разбавитель, по меньшей мере часть первого разрыхлителя и необязательно второй разрыхлитель, с получением гранул;

ф) сушки и просеивания гранул, полученных на подстадии е), с получением гранулята;

г) смешивания гранулята, полученного на подстадии ф), с по меньшей мере одним фармацевтическим эксципиентом с получением гомогенной смеси; и

h) добавления смазывающего вещества к гомогенной смеси, полученной на подстадии г), с получением смеси для прессования эзетимиба;

В) получения смеси для прессования аторвастатина, включающей подстадии:

і) диспергирования второго смачивающего агента и/или второго связующего вещества в подходящей жидкости с получением дисперсии;

ј) гомогенизации аторвастатина, его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом, предпочтительно с помощью гомогенизатора, с получением гомогенной смеси;

к) распыления дисперсии, полученной на подстадии і), на гомогенную смесь, полученную на подстадии ј), с получением гранул;

l) замешивания гранул, полученных на подстадии к), с получением уплотненных агломерированных частиц;

м) сушки уплотненных агломерированных частиц, полученных на подстадии l), с получением высушенных уплотненных агломерированных частиц;

- n) просеивания высушенных уплотненных агломерированных частиц, полученных на подстадии m), с получением просеянных агломерированных частиц;
- o) сушки просеянных агломерированных частиц, полученных на подстадии n), с получением сухого гранулята;
- p) добавления смазывающего вещества к сухому грануляту, полученному на подстадии o), с получением смеси для прессования аторвастатина;
- C) прессования слоистой таблетки, имеющей первый слой, полученный из смеси для прессования эзетимиба, полученной на стадии A), или из смеси для прессования аторвастатина, полученной на стадии B); и второй слой, полученный из другой из указанных двух смесей для прессования; и
- D) необязательно, покрытия пленочной оболочкой слоистой таблетки, полученной на стадии C).

62. Способ по п. 61, где подстадия a) включает растворение первого связующего вещества в органическом растворителе или в воде.

63. Способ по п. 61 или 62, где подстадия c) включает растворение первого смачивающего агента в органическом растворителе или в воде.

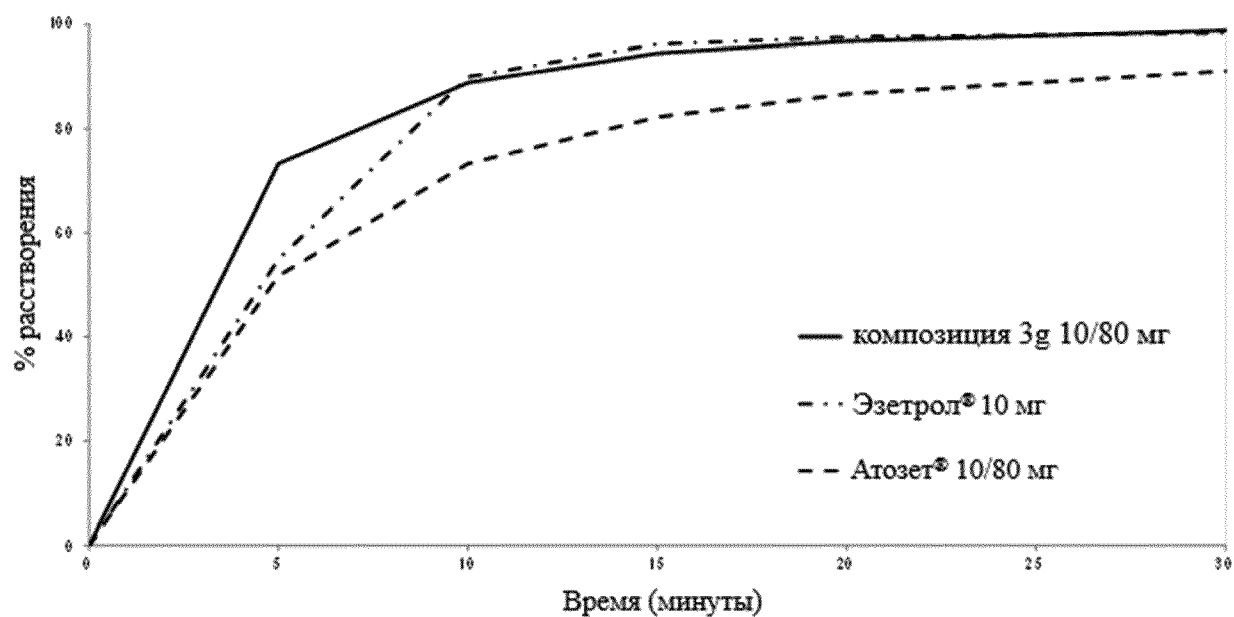
64. Способ по любому из пп. 61-63, где на подстадии g) по меньшей мере один фармацевтический эксципиент содержит второй разбавитель и по меньшей мере часть первого разрыхлителя.

65. Способ по любому из пп. 61-64, где подстадия i) включает диспергирование второго смачивающего агента и/или второго связующего вещества в органической жидкости или воде.

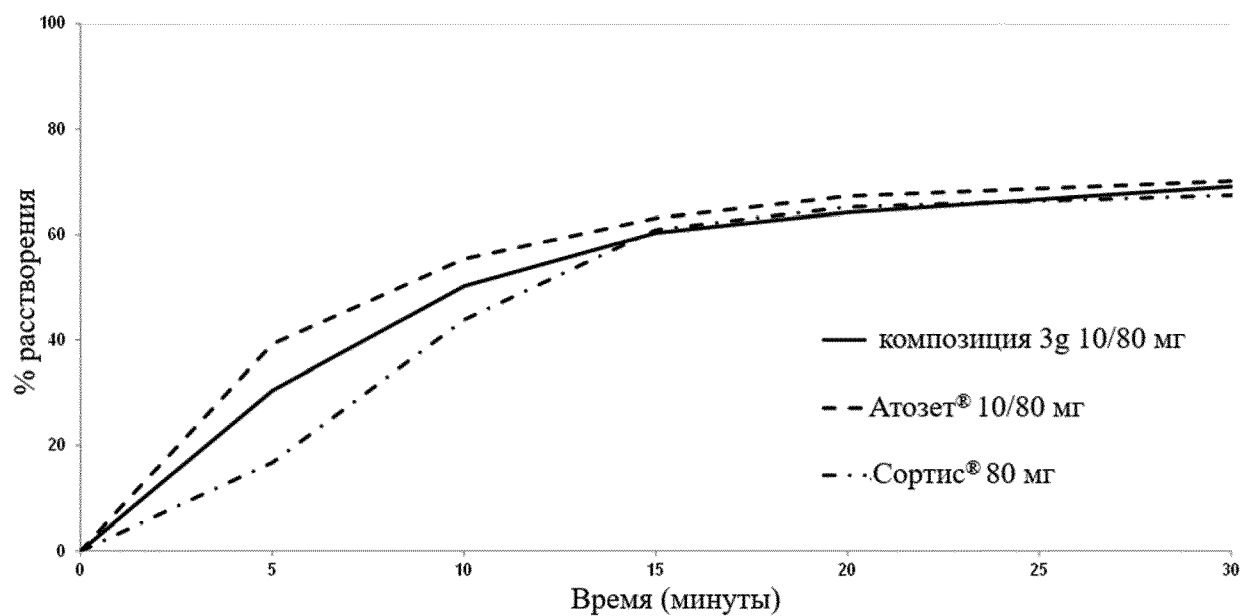
66. Способ по любому из пп. 61-65, где стадия C) включает подстадии:

- q) заполнения таблеточного пресса заданным количеством смеси для прессования эзетимиба, полученной на стадии A), или смеси для прессования аторвастатина, полученной на стадии B);
- r) сжатия заданного количества с получением первого слоя слоистой таблетки;
- s) заполнения таблеточного пресса заданным количеством другой из указанных двух смесей для прессования;
- t) сжатия первого слоя вместе с заданным количеством с получением слоистой таблетки; и
- u) извлечения слоистой таблетки из таблеточного пресса.

67. Твердая лекарственная форма, получаемая способом по любому из пп. 61-66.



Фиг. 1



Фиг. 2