



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2013 00322

(22) Data de depozit: 25.04.2013

(41) Data publicării cererii:  
30.12.2013 BOPI nr. 12/2013

(71) Solicitant:  
• ANTIBIOTICE S.A., STR. VALEA LUPULUI  
NR.1, IAȘI, IS, RO

(72) Inventatori:  
• POTUR ROXANA-GEORGIANA,  
STR. CRIȘULUI NR. 2, BL. B12, ET. 2,  
AP. 7, IAȘI, IS, RO;  
• MOISUC LĂCRĂMIOARA ȘTEFANIA,  
STR. SF.PETRU MOVILĂ NR. 1, BL. L 12,  
SC. B, ET. 3, AP. 4, IAȘI, IS, RO;

• SARAFINCEANU NICOLETA,  
STR. MILCOV NR. 28, BL. 1204, SC. B,  
ET. 2, AP. 8, IAȘI, IS, RO;  
• BOIȚĂ TUDOR, BD. SOCOLA NR. 22,  
BL. T1, AP. 7, IAȘI, IS, RO;  
• MACOVEI LENUȚA,  
STR. SARMIZEGETUSA NR. 2, BL. DA4,  
ET. 4, AP. 18, IAȘI, IS, RO;  
• TELIȘCĂ AMALIA-DIANA,  
STR. LOTRULUI NR. 19, BL. A33, ET. 2,  
AP. 12, IAȘI, IS, RO

(54) COMPOZIȚIE FARMACEUTICĂ STABILĂ CU  
ROSUVASTATINĂ CALCICĂ AMORFĂ

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție farmaceutică sub formă de comprimate, pentru tratamentul hiperlipoproteinemiei, hipercolesterolemiei și aterosclerozei. Compoziția conform invenției este constituită din rosuvastatină calcică amorfă, stabilizată cu ajutorul carbonatului de calciu adăugat într-un raport masic de

0,5...2:1, și alți excipienți după cum urmează: 30...60% lactoză monohidrat, 15...35% celuloză microcristalină, 1...5% crospovidonă, 0,25...5% stearat de magneziu.

Revendicări: 9



Titlu: Compoziție farmaceutică stabilă cu rosuvastatină calcică amorfă

Inventatori: Potur, Roxana-Georgiana; Moisuc, Lăcrămioara; Macovei, Lenuța; Boiță, Tudor; Sarafinceanu, Nicoleta; Telișcă, Amalia-Diana.

Solicitant : Antibiotice RO

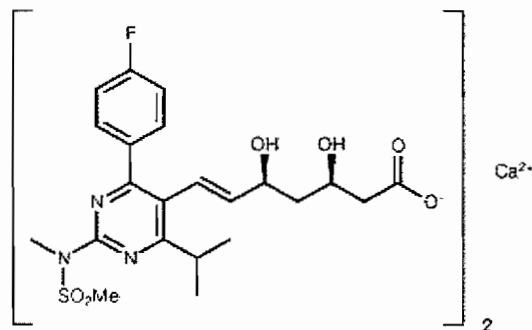
#### Aspecte tehnice:

Invenția se referă la o nouă formulă stabilă cu rosuvastatină calcică amorfă, bioechivalentă cu produsul inovator, care conține un raport optim de sare stabilizantă insolubilă și diluant solubil (carbonat de calciu și lactoză monohidrat), cu valori cuprinse în intervalul 1:3 - 1:14 (raport de masă). Stabilitatea comprimatelor este asigurată prin acoperirea nucleelor cu un film polimeric pe bază de alcool polivinilic.

#### Stadiul cunoașterii

Rosuvastatina este un inhibitor al hidroximetil-glutaril-coenzima A reductazei (HMG-CoA), care aparține clasei statinelor. Aceasta manifestă o acțiune de reglare a nivelului lipidelor din sânge, superioară simvastatinei.

Rosuvastatina este sarea de calciu a acidului bis [(E)- 7-[4-(4-fluorofenil)-6-izopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxihept-6-enoic și are următoarea formulă moleculară (Formula I):



Formula I

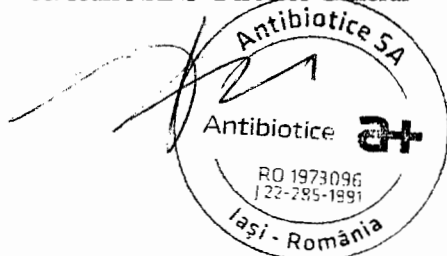
Rosuvastatina reglează nivelul LDL-colesterolului, al apolipoproteinei B și al trigliceridelor la pacienții cu hiperlipidemie, fiind folosită în tratamentul hipercolesterolemiei primare de tip IIa, dislipidemiei mixte de tip IIb, hipertrigliceridemiei de tip IV și hipercolesterolemiei familiale homozigote. Prezintă, de asemenea, un rol benefic în prevenirea aterosclerozei.

Solicitant :

2

Antibiotice S.A.

ec. Ioan NANI -Director General



Rosuvastatina este administrată oral sub formă de sare de calciu, doza fiind exprimată în rosuvastatină bază: 10.4 mg de rosuvastatină calcică sunt echivalente cu aproximativ 10 mg de rosuvastatină bază. Medicamentul inovator se comercializează sub următoarele mărci: Crestor®, Rosuvast®, Rovartal®, Cresadex®, Rosumed® și Sinlip®.

Este cunoscut faptul că inhibitorii de HMG-CoA reductază, precum rosuvastatina calcică, nu sunt stabili în prezența mediului acid, a oxigenului, a luminii și a umidității. Rosuvastatina calcică se degradează, cu formarea [(E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-izopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]- (3R,5S) 3,5-dihidroxihex-6-enoic acid-3.6] lactonei (numită în mod uzual *lactonă*) și a unui produs de oxidare, sau se poate transforma în izomeri, în prezența luminii. În acest mod se justifică dificultățile întâmpinate în formularea unui produs farmaceutic stabil, cu o perioadă de valabilitate mai lungă.

Pentru a asigura stabilitatea rosuvastatinei calcice în forma farmaceutică, până în prezent, s-a preferat utilizarea formelor cristaline mai stabile și mai puțin higroscopice, în detrimentul celor amorfe.

În brevetul EP 1144389 B1, 23.12.1999, firma AstraZeneca revendică forma polimorfă A a rosuvastatinei calcice, precum și compozițiile ei farmaceutice.

Prin brevetul EP 1663989 B1, 08.09.2009, aceeași companie protejează formele polimorfe B și B1 ale rosuvastatinei calcice, precum și compozițiile lor farmaceutice.

În cererea de brevet EP 1912952 A1, 22.06.2006, Lek Pharmaceuticals revendică un proces de preparare a rosuvastatinei calcice amorfe, care permite obținerea unei substanțe cu stabilitate îmbunătățită, lipsită de impurități.

Compoziții farmaceutice stabile ale sărurilor acidului 7-substituit -3,5-dihidroxihex-6-heptenoic (cunoscuti ca *inhibitori ai HMG-CoA reductazei*) sunt prezentate în brevetul EP 0547000 B1, 08.12.1992 de către firma Novartis AG. Pentru stabilizare, acești compuși necesită prezența unui mediu alcalin capabil de a oferi un pH de cel puțin 8 unei soluții sau dispersii apoase ale compoziției farmaceutice. Utilizarea agenților alcalinizanți (de ex. carbonatul de calciu) prezintă următorul dezavantaj esențial: sunt greu solubili în apă și reacționează cu acidul clorhidric din mediul gastric. Toți anticizii cresc pH-ul gastric și duc la *micșorarea biodisponibilității substanțelor active* care necesită mediu acid pentru absorbție. Pe de altă parte, există și un avantaj principal al utilizării carbonatului de calciu în formularea comprimatelor, datorită efectului de scădere a higroscopiei substanțelor active din imediata lui vecinătate și *asigurarea stabilității* prin imprimarea unui pH bazic formei farmaceutice în care este folosit ca excipient.

Prin brevetul EP 1223918 B1, 04.08.2000, firma AstraZeneca AB protejează compozițiile farmaceutice cu rosuvastatină, în care stabilitatea substanței active este îmbunătățită la adăugarea unor săruri anorganice, în care cationul este multivalent (mai precis, fosfatul de calciu tribazic).

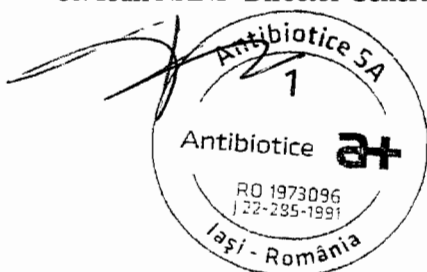
Fiind un compus greu solubil în apă, cu biodisponibilitate scăzută și făcând parte din clasa biofarmaceutică II, rata de absorbție și *biodisponibilitatea rosuvastatinei calcice poate fi influențată în mod direct de utilizarea agenților alcalinizanți și poate fi controlată prin tipul de substanță activă întrebuințată (cristalină/amorfă), precum și prin rata de dizolvare în traiecul gastrointestinal*. Dintre metodele de creștere a solubilității substanțelor greu solubile menționăm *utilizarea de forme amorfe în*

Solicitant :

3

Antibiotice S.A.

ec. Ioan NANI -Director General



25-04-2013

*asociere cu diluanți solubili, superdezagreganți și agenți de solubilizare.* Conform datelor de literatură, o valoare mai mare a solubilității și o rată de dizolvare mai rapidă poate determina creșterea biodisponibilității orale a substanțelor active greu solubile.

Rata de dizolvare poate fi controlată prin *tipul de diluant folosit (solubil/insolubil)*. Cercetările efectuate până în prezent au demonstrat că *rata de dizolvare a substanțelor active greu solubile crește concomitent cu mărirea proporției de diluant solubil din formulă.*

Datele de literatură prevăd utilizarea diluanților solubili, precum lactoza monohidrat, în formele farmaceutice solide cu rosuvastatină calcică. În cererea de brevet EP 2464344 A2, 13.08.2009, firma Synthron B.V. revendică o compoziție farmaceutică cu rosuvastatină calcică, fosfat de calciu dibazic, un liant (precum celuloza microcristalină) și un diluant ușor solubil (precum lactoza monohidrat).

Prin cererea de brevet WO 2008/035128 A1, compania Gedeon Richter (Ungaria) protejează compozițiile farmaceutice cu rosuvastatină calcică și hidroxid de magneziu, acetat de calciu, gluconat de calciu, glicerofosfat de calciu, hidroxid de aluminiu, ca agenți stabilizanți, și unul sau mai mulți excipienți acceptabili, precum lactoza monohidrat, celuloza microcristalină, PVP, crospovidona, stearatul de magneziu.

Datele anterioare de literatură au demonstrat de asemenea că stabilitatea substanței active pe parcursul perioadei de valabilitate și biodisponibilitatea ei depind în mod direct de tipul de substanță activă (cristalină/amorfă) și de tipul de excipienți folosiți în formulare. Scopul formulării constă în obținerea unei compoziții bioechivalente cu medicamentul inovator.

Substanța activă de tip amorf poate fi utilizată pentru a crește biodisponibilitatea orală a rosuvastatinei calcice, prin mărirea ratei de dizolvare, care se poate manifesta printr-o îmbunătățire a valorilor parametrilor farmacocinetici ASC (aris de sub curbă) și Cmax (concentrația maximă). *În ciuda stabilității fizice și chimice scăzute a materialului amorf, incovenient care nu a permis răspândirea formelor farmaceutice cu acest tip de compuși, criteriul economic este în continuare unul puternic, formele amorfe având costuri mai mici de fabricare.*

În consecință, în prezent, se identifică o mare necesitate în domeniul industriei farmaceutice de a dezvolta formule farmaceutice robuste și reproductibile cu **rosuvastatină calcică amorfă**, care să întrunească concomitent următoarele criterii:

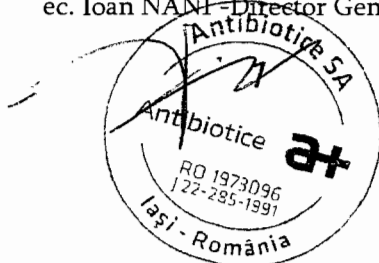
- Stabilizarea substanței active să fie realizată cu **agenți alcalinizanți insolubili**, care împiedică manifestarea proprietăților higroscopice ale substanțelor active (precum carbonatul de calciu);
- Să conțină **diluanți solubili** (precum lactoza monohidrat), pentru a crește rata de dizolvare;
- Să fie **bioechivalentă** cu medicamentul inovator;
- Să prezinte o **perioadă de valabilitate de minim 2 ani**.

Solicitant :

4

Antibiotice S.A.

ec. Ioan NANI-Director General



## Descrierea invenției

Invenția se bazează pe necesitatea de a oferi o nouă compoziție farmaceutică sub formă de comprimat cu rosuvastatină calcică amorfă, care prezintă solubilitate crescută și stabilitate pe perioada de valabilitate, bioechivalentă cu medicamentul inovator.

Agenții stabilizanți pot fi selectați dintr-un grup de antioxidanți, agenți de chelatare, substanțe alcalinizante și agenți fotoprotectori. Substanțele alcalinizante pot fi: sărurile metalelor alcaline (carbonatul de calciu, silicatul de sodiu) și sărurile metalelor alcalino-pământoase (carbonatul de calciu, fosfatul de calciu, acetatul de calciu, gluconatul de calciu). Pentru prezenta invenție a fost ales ca stabilizant carbonatul de calciu. Raportul preferat de rosuvastatină calcică : carbonat de calciu este cuprins în intervalul 0.5:1 - 2:1 (raport de masă).

Datorită utilizării unui agent alcalinizant insolubil în imediata vecinătate a substanței active greu solubile, pentru a crește cantitatea de apă înglobată de comprimat în momentul dezagregării, s-au utilizat lactoza monohidrat și un excipient cu rol superdezintegrant.

Noutatea acestei compoziții constă în stabilirea unui raport optim între stabilizantul insolubil și diluantul solubil, care asigură formulei caracteristicile dorite: solubilitate, stabilitate pe perioada de valabilitate și bioechivalență cu medicamentul inovator. Valoarea preferată a raportului carbonat de calciu : lactoză monohidrat se situează în intervalul 1:3 - 1:14.

Dezagreganții potriviți pentru realizarea compoziției farmaceutice pot fi: crospovidona, croscarmeloza sodică și polivinilpirolidona. Pentru prezenta invenție superdezagregantul preferat este crospovidona, într-un procent optim de 1 - 5%.

Lianții pot fi selectați dintre celuloza microcristalină, metilceluloză, hidroxipropilmetilceluloză, hidroxietylceluloză. Pentru prezenta compoziție se preferă celuloza microcristalină, în proporție de 15 - 35%.

Lubrifianții pot fi aleși din grupul stearaților metalici (stearatul de magneziu, stearatul de calciu) și esterilor acizilor grași (acidul stearic). Lubrifiantul preferat pentru realizarea invenției este stearatul de magneziu, în proporție de 0.1 - 10%, mai specific 0.25-5% (procente de masă).

Comprimatele corespunzătoare prezentei invenții pot conține în compoziția filmului de acoperire coloranți farmaceutici, precum lacurile de aluminiu și dioxidul de titan. Filmul preferat este unul polimeric apos cu alcool polivinilic, caracterizat prin lipsa oxizilor de fer și prin prezența dioxidului de titan, ca absorbant al razelor UV. Acesta oferă protecție foarte bună împotriva umidității, prezintă elasticitate excelentă, adeziune și fotostabilitate.

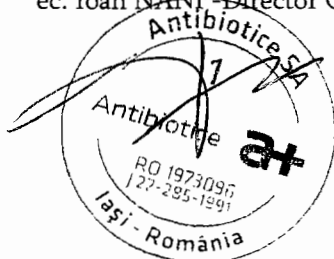
Compoziția farmaceutică poate fi preparată folosind un proces de comprimare directă, care asigură stabilitatea rosuvastatinei amorfe, prin absența solvenților de granulare. Învelișul comprimatului este aplicat folosind tehnica spray-erii sub formă de suspensie apoasă.

Solicitant :

5

Antibiotice S.A.

ec. Ioan NANI - Director General



A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke.

25-04-2013

Comprimatele corespunzătoare prezentei invenții sunt formulate în vederea administrării umane, pentru tratarea hiperproteinemiei, hipercolesterolemiei și a aterosclerozei.

Prezenta invenție se definește în continuare, prin referire la următoarele exemple:

**Exemplul 1. Compoziție farmaceutică cu rosuvastatină calcică amorfă**

Ingrediente	Cantitate mg/comprimat
Rosuvastatină calcică amorfă*	5.2
Carbonat de calciu	10.4
Lactoză monohidrat	104
Crospovidonă	7.5
Celuloza microcristalină	37.6
Stearat de magneziu	1.5
<i>Film</i>	
Alcool polivinilic parțial hidrolizat	5
Dioxid de titan	

\*echivalent cu 5 mg de rosuvastatină

**Exemplul 2. Compoziție farmaceutică cu rosuvastatină calcică amorfă**

Ingrediente	Cantitate mg/comprimat
Rosuvastatină calcică amorfă*	10.4
Carbonat de calciu	10.4
Lactoză monohidrat	104
Crospovidonă	7.5
Celuloza microcristalină	16.2
Stearat de magneziu	1.5
<i>Film</i>	
Alcool polivinilic parțial hidrolizat	5
Dioxid de titan	

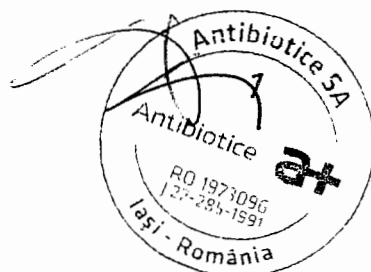
\* echivalent cu 10 mg de rosuvastatină

**Exemplul 3. Compoziție farmaceutică cu rosuvastatină calcică amorfă**

Ingrediente	Cantitate mg/comprimat
Rosuvastatină calcică amorfă*	20.8
Carbonat de calciu	20.8
Lactoză monohidrat	208
Crospovidonă	15
Celuloza microcristalină	32.4

Solicitant :

Antibiotice S.A.  
ec. Ioan NANI -Director General



Stearat de magneziu	3
<b>Film</b>	
Alcool polivinilic parțial hidrolizat	10
Dioxid de titan	

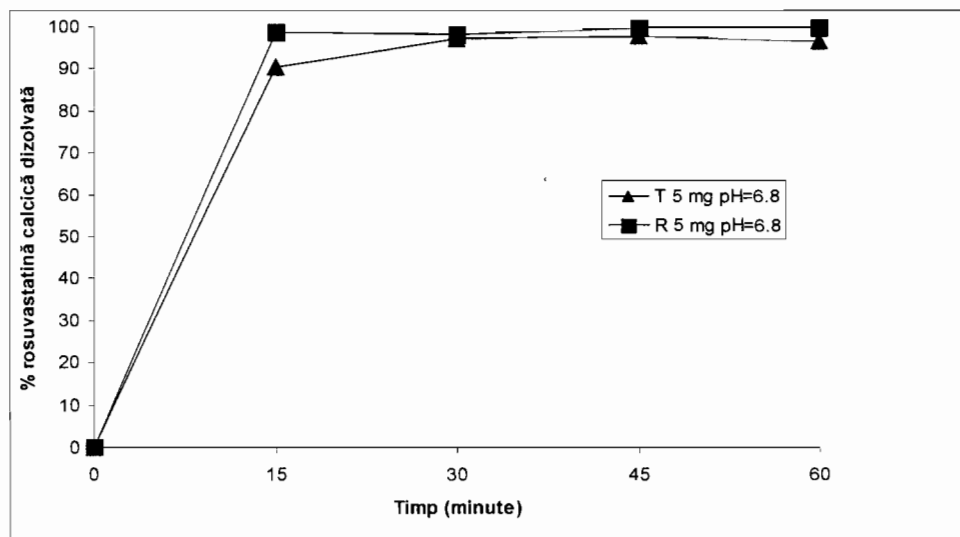
\* echivalent cu 20 mg de rosuvastatină

**Exemplul 4. Compoziție farmaceutică cu rosuvastatină calcică amorfă**

Ingredients	Quantity mg/tablet
Rosuvastatină calcică amorfă*	41.6
Carbonat de calciu	20.8
Lactoză monohidrat	208
Crospovidonă	15
Celuloza microcristalină	11.6
Stearat de magneziu	3
<b>Film</b>	
Alcool polivinilic parțial hidrolizat	10
Dioxid de titan	

\* echivalent cu 40 mg de rosuvastatină

Studiile de eliberare *in vitro* a substanței active din formulele testate (T) și din medicamentul de referință (R) s-au efectuat folosind o metodă HPLC validată, în condiții corespunzătoare PhEur<sup>1</sup>: aparatul II (palete), viteză de rotație 75 rpm, 900 ml de mediu de dizolvare cu 3 valori ale pH-ului (0.1 N HCl pH 1.2, tampon fosfat pH 4.5 și tampon fosfat pH 6.8). Rezultatele sunt ilustrate în Figurile 1, 2, 3, 4.



<sup>1</sup> European Pharmacopoeia

Solicitant :

7

Antibiotice S.A.

ec. Ioan NANI -Director General

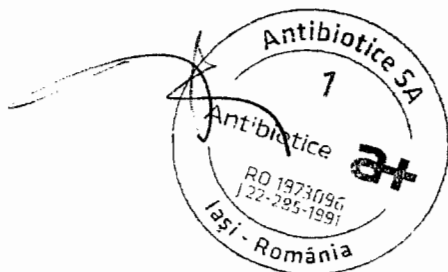


Figura 1. Profile de dizolvare pentru formula testată T 5 mg și medicamentul inovator R 5 mg, în mediu tampon fosfat pH 6.8

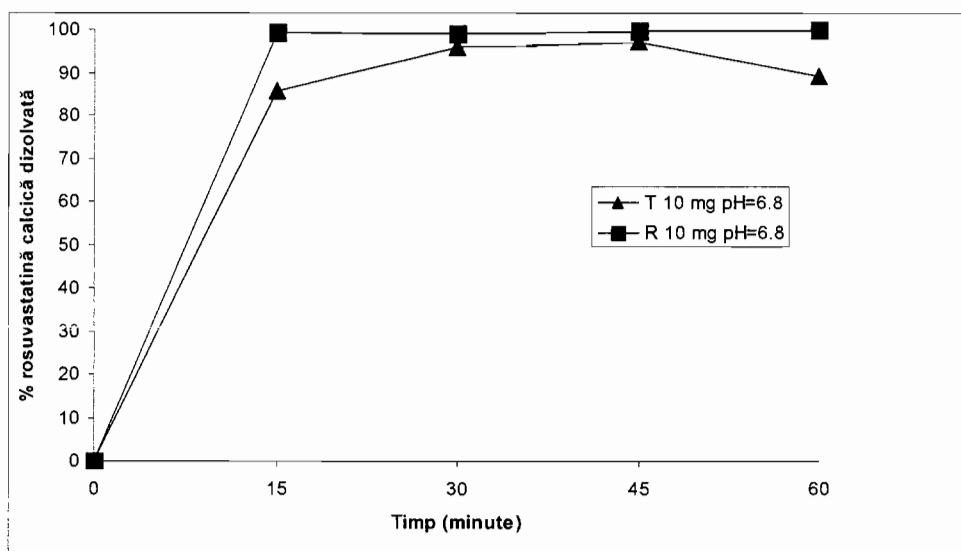


Figura 2. Profile de dizolvare pentru formula testată T 10 mg și medicamentul inovator R 10 mg, în mediu tampon fosfat pH 6.8

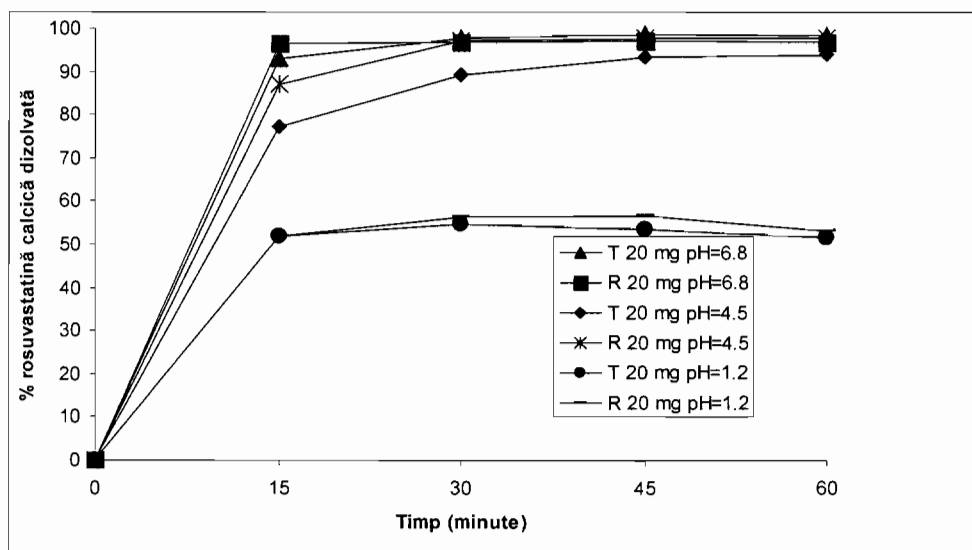
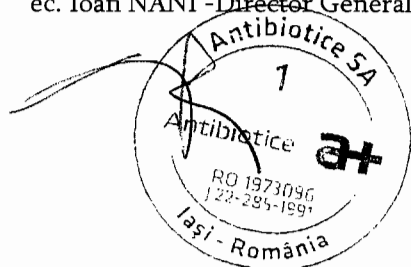


Figura 3. Profile de dizolvare pentru formula testată T 20 mg și medicamentul inovator R 20 mg, în mediu tampon fosfat pH 6.8, tampon fosfat pH 4.5, pH 1.2 0.1 N HCl

Solicitant :

Antibiotice S.A.  
ec. Ioan NANI -Director General





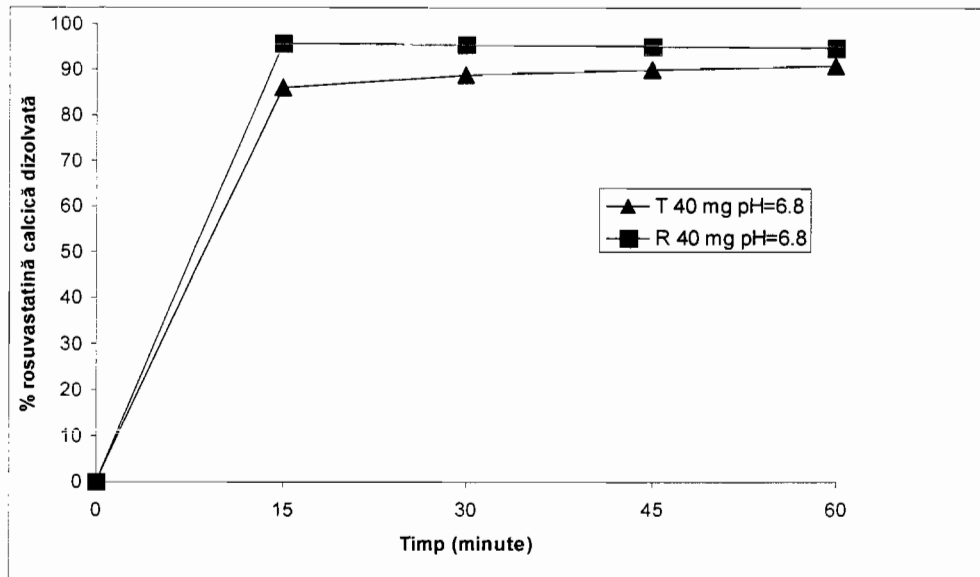


Figura 4. Profile de dizolvare pentru formula testată T 40 mg și medicamentul inovator R 40 mg, în mediu tampon fosfat pH 6.8

Factorul de similaritate ( $f_2$ ) a fost calculat pentru a compara profilele de dizolvare ale medicamentului testat și ale referinței (Tabelul 1).

Tabelul 1. Valorile factorului de similaritate ( $f_2$ ) pentru dizolvarea în cele 3 medii (pH 1.2, 4.5 și 6.8)

Valoare pH	$f_2$ (%)	
6.8	$f_2$ T vs. R 5 mg	66.15
6.8	$f_2$ T vs. R 10 mg	52.34
6.8	$f_2$ T vs. R 20 mg	81.58
6.8	$f_2$ T vs. R 40 mg	58.16
4.5	$f_2$ T vs. R 20 mg	57.62
1.2	$f_2$ T vs. R 20 mg	82.70

Rezultatele demonstrează o similaritate foarte bună între comportamentul *in vitro* al formulei corespunzătoare prezentei invenției și al medicamentului original ( $f_2 \geq 50\%$ ), în toate mediile testate.

**Stabilitatea** comprimatelor a fost testată, conform prevederilor ghidurilor ICH. Tabletele au fost ambalate în blistere opace OPA/Al/PVC-Al<sup>2</sup>, cu o rată de transmitere a oxigenului și a umidității foarte scăzută. Folosind o metodă HPLC validată, s-au măsurat nivelele de *lactonă* și *impuritățile totale* formate la păstrarea pe o perioadă de 12 luni în condiții normale de temperatură și umiditate (25°C/60%UR<sup>3</sup>, A<sub>1</sub>) și de 6 luni în condiții accelerate (40°C/60%UR, A<sub>2</sub>). Rezultatele au fost comparate cu cele obținute pentru comprimate la momentul preparării (T<sub>0</sub>) și cu cele obținute pentru substanța activă amorfă (Tabel 2)

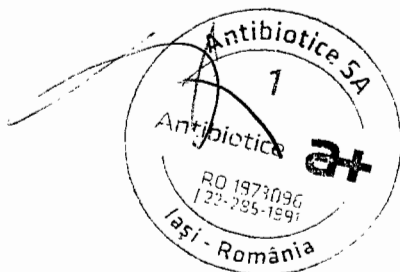
<sup>2</sup> Blistier format din sudarea unei folii de aluminiu laminată cu OPA (poliamidă) și PVC (polivinilclorură) sudată cu o altă folie subțire de aluminiu laminată cu PVC/PVDC

<sup>3</sup> Umiditate relativă

Solicitant :

9

Antibiotice S.A.  
ec. Ioan NANI -Director General



Tabelul 2. Valori obținute pentru parametrul substanțe înrudite

Substanțe înrudite	Rosuvastatină calcică amorfă	Exemplul 1 (Doza 5 mg)			Exemplul 2 (Doza 10 mg)			Exemplul 3 (Doza 20 mg)			Exemplul 4 (Doza 40 mg)		
		T <sub>0</sub>	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	T <sub>0</sub>	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	T <sub>0</sub>	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	T <sub>0</sub>	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>
Lactonă, %	0.010	0.016	0.066	0.177	0.018	0.085	0.184	0.021	0.093	0.184	0.024	0.095	0.195
Impurități totale, %	0.150	0.072	0.255	0.340	0.084	0.273	0.347	0.074	0.279	0.360	0.085	0.298	0.370

Nivelul maxim de lactonă s-a dezvoltat după 6 luni de păstrare în condiții accelerate (40°C/60%UR), până la o valoare maximă de 0.195 % pentru doza de 40 mg.

Comparând valoarea conținutului de lactonă din exemplele prezentate, cu cea din substanța activă (0.010 %) și cea obținută pentru comprimate la momentul preparării (0.024%), s-a observat doar o ușoară creștere a încărcăturii de la materia primă la produsul finit.

Extrapolarea stabilității de la 12 luni la 24 luni de păstrare în condiții normale este posibilă, conform legislației în vigoare, deoarece nu s-au observat modificări semnificative ale valorilor parametrilor testați la păstrarea pe o perioadă de 6 luni, în condiții accelerate de temperatură și umiditate. Datele de stabilitate pe termen lung au demonstrat posibilitatea păstrării comprimatelor la temperatura camerei, pe o perioadă de 2 ani, în ambalaj cu rată scăzută de transmitere a oxigenului și a umidității.

Agentul stabilizant alcalinizant, filmul cu alcool polivinilic și ambalajul cu rată scăzută de transmisie a oxigenului și umidității au avut un efect cumulativ în asigurarea stabilității produsului.

Pentru a demonstra similaritatea comportamentului in vivo cu produsul inovator (Crestor®, AstraZeneca) s-a implementat un studiu monodoză, dublu încrucișat, în condiții à jeun, pe 28 de voluntari sănătoși, de rasă caucaziană, de ambele sexe. În acest mod s-a putut compara nivelul de absorbție al rosuvastatinei la administrarea unui singur comprimat de 20 mg și evalua siguranța și toleranța medicamentului testat.

Rezultatele studiului sunt prezentate în Tabelele 3 și 4.

Tabelul 3. Sumarul parametrilor farmacocinetici pentru rosuvastatină

Parametri	Test		Referință	
	Media ± Deviația standard	Coefficient de variație %	Media ± Deviația standard	Coefficient de variație %
C <sub>max</sub> (ng/ml)	8.44 ± 5.56	65.87	9.16 ± 8.49	92.66
AUC <sub>last</sub> (ng*h/ml)	74.23 ± 41.59	56.03	73.60 ± 47.01	63.88
AUC <sub>total</sub> (ng*h/ml)	78.73 ± 42.78	54.34	78.75 ± 49.59	62.96
AUC <sub>e</sub> (%)	6.57 ± 3.96	60.33	7.23 ± 4.44	61.39
T <sub>max</sub> (h)	3.46 ± 1.51	43.67	3.50 ± 1.63	46.71

Solicitant :

10

Antibiotice S.A.

ec. Ioan NANI - Director General



thalf (h)	20.20 ± 10.07	49.82	21.05 ± 10.79	51.27
Kel(h-1)	0.04 ± 0.02	44.03	0.04 ± 0.02	49.79

Tabelul 4. Parametrii logaritmați pentru produsul testat și pentru referință

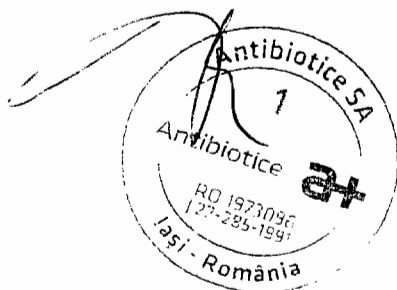
	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-t</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
Point estimates (%)	106	105	105
90 % CI	91.065 – 123.42	93.012 – 118.84	93.012 – 118.184

Nu s-au observat efecte secundare și nici diferențe relevante între profilele de siguranță ale medicamentului testat și ale referinței, la administrarea à jeun unui singur comprimat de rosuvastatină de 20 mg.

Solicitant :

11

Antibiotice S.A.  
ec. Ioan NANI -Director General



**Revendicări:**

1. O compoziție farmaceutică nouă sub formă de comprimat, **caracterizată prin faptul** că are în conținut rosuvastatină calcică amorfă, carbonat de calciu - ca agent stabilizant - și lactoză monohidrat - ca diluant solubil, filmată cu un înveliș pe bază de alcool polivinilic, lipsit de oxizi de fer, în proporții specifice, care permit obținerea următoarelor atribute de calitate ale comprimatului:

- Biodisponibilitate crescută, rată controlată de dizolvare în tractul gastrointestinal și bioechivalență cu produsul inovator;
- Stabilitate pe parcursul perioadei de valabilitate, cu valoarea conținutului de lactonă de maxim 0.2%.

2. O compoziție farmaceutică nouă conform revendicării 1, **caracterizată prin valoarea raportului** de masă dintre carbonatul de calciu și lactoza monohidrat de 1:3 - 1:14.

3. O compoziție farmaceutică nouă conform revendicărilor 1-2, **caracterizată prin aceea că**, rosuvastatina calcică este prezentă în nucleu într-o proporție de 2 - 20%, preferabil 3.467 - 13.867%.

4. O compoziție farmaceutică nouă conform revendicărilor 1-3, **caracterizată prin aceea că**, lactoza monohidrat este prezentă în nucleu într-o proporție de 30 - 60%.

5. O compoziție farmaceutică nouă conform revendicărilor 1-4, **caracterizată prin aceea că**, celuloza microcristalină este prezentă în nucleu într-o proporție de 15 - 35%.

6. O compoziție farmaceutică nouă conform revendicărilor 1-5, **caracterizată prin aceea că**, cros повідona este prezentă în nucleu într-o proporție de 1 - 5%.

7. O compoziție farmaceutică nouă conform revendicărilor 1-6, **caracterizată prin aceea că** stearatul de magneziu este prezent în nucleu într-o proporție de 0.25 - 5%.

8. Un proces de fabricație a compoziției stabile cu rosuvastatină, conform revendicărilor 1-7, **caracterizat prin:**

- a. Comprimarea amestecului de pulberi
- b. Filmarea nucleelor cu un film fără oxizi de fer, cu o încărcare de 2 - 10%, preferabil 3 - 4%.

9. O compoziție farmaceutică nouă conform revendicărilor 1-8, **caracterizată prin aceea că** nucleul conține 1- 40 mg rosuvastatină, în mod particular 5, 10, 20, 40 mg.

Solicitant :

12

Antibiotice S.A.  
ec. Ioan NANI -Director General

