



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2013 00322**

(22) Data de depozit: **25.04.2013**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28.11.2014** BOPI nr. **11/2014**

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

(73) Titular:  
• **ANTIBIOTICE S.A.**,  
*STR.VALEA LUPULUI NR.1, IAȘI, IS, RO*

(72) Inventatori:  
• **POTUR ROXANA-GEORGIANA**,  
*STR.CRIȘULUI NR.2, BL.B 12, 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.T 1, AP.7, IAȘI, IS, RO;*  
• **MACOVEI LENUȚA**,  
*STR.SARMIZEGETUSA NR.2, BL.DA 4, ET.4, AP.18, IAȘI, IS, RO;*  
• **TELIȘCĂ AMALIA-DIANA**,  
*STR.LOTRULUI NR.19, BL.A 33, ET.2, AP.12, IAȘI, IS, RO*

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**EP 2063868 B1**

(54) **COMPOZIȚIE FARMACEUTICĂ STABILĂ CU  
ROSUVAȘTATINĂ CALCICĂ AMORFĂ**

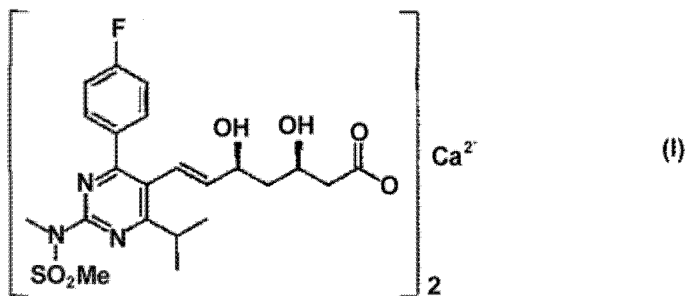


# RO 129060 B1

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

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

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



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

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

29 Este cunoscut faptul că inhibitorii de HMG-CoA reductază precum rosuvastatina calcică  
30 nu sunt stabili în prezența mediului acid, a oxigenului, a luminii și a umidității. Rosuvastatina  
31 calcică se degradează, cu formarea [(E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-izopropil-2-[metil(metilsulfonil)  
32 amino]pirimidin-5-il]- (3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoic acid-3.6] lactonei (numită în mod uzual  
33 lactonă) și a unui produs de oxidare, sau se poate transforma în izomeri, în prezența luminii.  
34 În acest mod, se justifică dificultățile întâmpinate în formularea unui produs farmaceutic stabil,  
35 cu o perioadă de valabilitate mai lungă. Pentru a asigura stabilitatea rosuvastatinei calcice în  
36 forma farmaceutică, până în prezent, s-a preferat utilizarea formelor cristaline mai stabile și mai  
37 puțin higroscopice, în detrimentul celor amorfă.

38 În brevetul EP 1144389 B1, 23.12.1999, firma Astra Zeneca revendică forma polimorfă  
39 A a rosuvastatinei calcice, precum și compozițiile farmaceutice ale acesteia.

40 Prin brevetul EP 1663989 B1, 08.09.2009, aceeași companie protejează formele poli-  
41 morfe B și BI ale rosuvastatinei calcice, precum și compozițiile farmaceutice ale acestora.

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

45 Compoziții farmaceutice, stabile, ale sărurilor acidului 7-substituit -3,5-dihidroxi-6-  
46 heptenoic (cunoscuți ca inhibitori ai HMG-CoA reductazei) sunt prezentate în brevetul  
47 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

# RO 129060 B1

dispersii apoase ale compoziției farmaceutice. Utilizarea agenților alcalinizanți (de exemplu carbonarul de calciu) prezintă următorul dezavantaj esențial: sunt greu solubili în apă și reacționează cu acidul clorhidric din mediul gastric. Toți antacizii 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 vecinătate a acestuia 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 Astra Zeneca 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 întrebuițată (cristalină/amorfă), precum și prin rata de dizolvare în traiectul gastrointestinal. Dintre metodele de creștere a solubilității substanțelor greu solubile, menționăm utilizarea de forme amorfe în 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 pot 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 Synthon 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 acesteia 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 C<sub>max</sub> (concentrația maximă). În ciuda stabilității fizice și chimice scăzute a materialului amorf, inconvenient 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.

# RO 129060 B1

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

5 - stabilizarea substanței active să fie realizată cu agenți alcalinizanți insolubili, care  
6 împiedică manifestarea proprietăților higroscopice ale substanțelor active (precum carbonatul  
7 de calciu);

8 - să conțină diluanți solubili (precum lactoza monohidrat), pentru a crește rata de  
9 dizolvare;

10 - să fie bioechivalentă cu medicamentul inovator;

11 - să prezinte o perioadă de valabilitate de minimum 2 ani.

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

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

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

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

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

31 Lianții pot fi selectați dintre celuloza microcristalină, metilceluloză, hidroxipropilmetil-  
32 celuloză, hidroxietilceluloză. Pentru prezenta compoziție, se preferă celuloza microcristalină,  
33 în proporție de 15...35%.

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

38 Comprimatele corespunzătoare prezentei invenții pot conține, în compoziția filmului de  
39 acoperire, coloranți farmaceutici precum lacurile de aluminiu și dioxidul de titan. Filmul preferat  
40 este unul polimeric apos cu alcool polivinilic, caracterizat prin lipsa oxizilor de fier și prin pre-  
41zența dioxidului de titan, ca absorbant al razelor UV. Acesta oferă protecție foarte bună  
42 împotriva umidității, prezintă elasticitate excelentă, adeziune și fotostabilitate.

43 Compoziția farmaceutică poate fi preparată folosind un proces de comprimare directă,  
44 care asigură stabilitatea rosuvastatinei amorphe, prin absența solvenților de granulare. Învelișul  
45 comprimatului este aplicat folosind tehnica sprayerii sub formă de suspensie apoasă.

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

# RO 129060 B1

Prezenta invenție se definește în continuare, prin referire la următoarele exemple. 1

## Exemplul 1. Compoziție farmaceutică cu rosuvastatină calcică, amorfă 3

Ingrediente	Cantitate mg/comprimat
Rosuvastatină calcică, amorfă*	5.2 5
Carbonat de calciu	10.4
Lactoză monohidrat	104 7
Crospovidonă	7.5
Celuloză microcristalină	37.6 9
Stearat de magneziu	1.5
Film	
Alcool polivinilic parțial hidrolizat	5 11
Dioxid de titan	

\* echivalent cu 5 mg de rosuvastatină 13

## Exemplul 2. Compoziție farmaceutică cu rosuvastatină calcică, amorfă 15

Ingrediente	Cantitate mg/comprimat
Rosuvastatină calcică, amorfă*	10.4 17
Carbonat de calciu	10.4 19
Lactoză monohidrat	104 21
Crospovidonă	7.5
Celuloză microcristalină	16.2 23
Stearat de magneziu	1.5
Film	
Alcool polivinilic parțial hidrolizat	5 25
Dioxid de titan	

\* echivalent cu 10 mg de rosuvastatină 27

## Exemplul 3. Compoziție farmaceutică cu rosuvastatină calcică, amorfă 29

Ingrediente	Cantitate mg/comprimat
Rosuvastatină calcică, amorfă*	20.8 31
Carbonat de calciu	20.8
Lactoză monohidrat	208 33
Crospovidonă	15
Celuloză microcristalină	32.4 35
Stearat de magneziu	3
Film	
Alcool polivinilic parțial hidrolizat	10 37
Dioxid de titan	

\* echivalent cu 20 mg de rosuvastatină 39

# RO 129060 B1

## Exemplul 4. Compoziție farmaceutică cu rosuvastatină calcică, amorfă

Ingrediente	Cantitate mg/comprimat
Rosuvastatină calcică, amorfă*	41.6
Carbonat de calciu	20.8
Lactoză monohidrat	208
Crospovidonă	15
Celuloză microcristalină	11.6
Stearat de magneziu	3
Film Alcool polivinilic parțial hidrolizat Dioxid de titan	10

\* 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 cu pH 1.2, tampon fosfat cu pH 4.5 și tampon fosfat cu pH 6.8). Rezultatele sunt ilustrate în fig. 1...4, care reprezintă:

- fig. 1, profiluri de dizolvare pentru formula testată T 5 mg și medicamentul inovator R 5 mg, în mediu tampon fosfat cu pH 6.8;

- fig. 2, profiluri de dizolvare pentru formula testată T 10 mg și medicamentul inovator R 10 mg, în mediu tampon fosfat cu pH 6.8;

- fig. 3, profiluri de dizolvare pentru formula testată T 20 mg și medicamentul inovator R 20 mg, în mediu tampon fosfat cu pH 6.8, tampon fosfat cu pH 4.5, 0.1 N HCl cu pH 1.2;

- fig. 4, profiluri de dizolvare pentru formula testată T 40 mg și medicamentul inovator R 40 mg, în mediu tampon fosfat cu pH 6.8.

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

Tabelul 1

Valorile factorului de similaritate ( $f_2$ ) pentru dizolvarea în cele trei 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 invenții și al medicamentului original ( $f_2 \geq 50\%$ ), în toate mediile testate.

<sup>1</sup> European Pharmacopoeia

# RO 129060 B1

Stabilitatea comprimatelor a fost testată, conform prevederilor ghidurilor ICH. Tabletele au fost ambalate în blistere opace OPA/A1/PVC-Al<sup>2</sup>, cu o rată de transmitere a oxigenului și a umidității foarte scăzute. Folosind o metodă HPLC validată, s-au măsurat nivelurile 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 (tabelul 2).

Tabelul 2

Valori obținute pentru parametrul substanțe înrudite

Substanțe înrudite	Rosuva-statină 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 șase 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 șase 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 doi 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 a umidității au avut un efect cumulativ în asigurarea stabilității produsului.

Pentru a demonstra similaritatea comportamentului *in vivo* cu produsul inovator (Crestor®, Astra Zeneca), 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.

<sup>2</sup> Blister 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

# RO 129060 B1

Tabelul 3

Sumarul parametrilor farmacocinetici pentru rosuvastatină

Parametri	Test		Referință	
	Media ± Deviația standard	Coeficient de variație %	Media ± Deviația standard	Coeficient 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
t <sub>1/2</sub> (h)	20.20 ± 10.07	49.82	21.05 ± 10.79	51.27
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )	0.04 ± 0.02	4.03	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 profilurile de siguranță ale medicamentului testat și ale referinței, la administrarea à jeun a unui singur comprimat de rosuvastatină de 20 mg.



# RO 129060 B1

## Revendicări

- |  |    |
|--|----|
|  | 1  |
| 1. Compoziție farmaceutică nouă, sub formă de comprimat, <b>caracterizată prin aceea</b>               | 3  |
| <b>că</b> are în conținut rosuvastatină calcică, amorfă, carbonat de calciu, ca agent stabilizant, și  | 5  |
| lactoză monohidrat, ca diluant solubil, filmată cu un înveliș pe bază de alcool polivinilic, lipsit de | 7  |
| oxizi de fier, în proporții specifice, care permit obținerea următoarelor atribute de calitate ale     | 9  |
| comprimatului:   | 11 |
| - biodisponibilitate crescută, rată controlată de dizolvare în tractul gastrointestinal și             | 13 |
| bioechivalență cu produsul inovator;   | 15 |
| - stabilitate pe parcursul perioadei de valabilitate, cu valoarea conținutului de lactonă de           | 17 |
| maximum 0.2%.  | 19 |
| 2. Compoziție farmaceutică nouă, conform revendicării 1, <b>caracterizată prin aceea că</b>            | 21 |
| valoarea raportului de masă dintre carbonatul de calciu și lactoza monohidrat este de                  | 23 |
| 1:3...1:14.  | 25 |
| 3. Compoziție farmaceutică nouă, conform revendicărilor 1 și 2, <b>caracterizată prin</b>              | 27 |
| <b>aceea că</b> rosuvastatina calcică este prezentă în nucleu în proporție de 2...20%, preferabil, de  | 29 |
| 3.467...13.867%.   | 31 |
| 4. Compoziție farmaceutică nouă, conform revendicărilor 1...3, <b>caracterizată prin aceea</b>         |    |
| <b>că</b> lactoza monohidrat este prezentă în nucleu în proporție de 30...60%.                         |    |
| 5. Compoziție farmaceutică nouă, conform revendicărilor 1...4, <b>caracterizată prin</b>               |    |
| <b>aceea că</b> celuloza microcristalină este prezentă în nucleu în proporție de 15...35%.             |    |
| 6. Compoziție farmaceutică nouă, conform revendicărilor 1...5, <b>caracterizată prin</b>               |    |
| <b>aceea că</b> crospovidona este prezentă în nucleu în proporție de 1...5%.                           |    |
| 7. Compoziție farmaceutică nouă, conform revendicărilor 1...6, <b>caracterizată prin</b>               |    |
| <b>aceea că</b> stearatul de magneziu este prezent în nucleu în proporție de 0.25...5%.                |    |
| 8. Proces de fabricație a compoziției stabile cu rosuvastatină, conform revendicărilor                 |    |
| 1...7, <b>caracterizat prin:</b>   |    |
| a. comprimarea amestecului de pulberi;   |    |
| b. filmarea nucleelor cu un film fără oxizi de fier, cu o încărcare de 2...10%, preferabil, de         |    |
| 3...4%.  |    |
| 9. Compoziție farmaceutică nouă, conform revendicărilor 1...8, <b>caracterizată prin aceea</b>         |    |
| <b>că</b> nucleul conține 1...40 mg rosuvastatină, în mod particular, 5, 10, 20 și 40 mg.              |    |

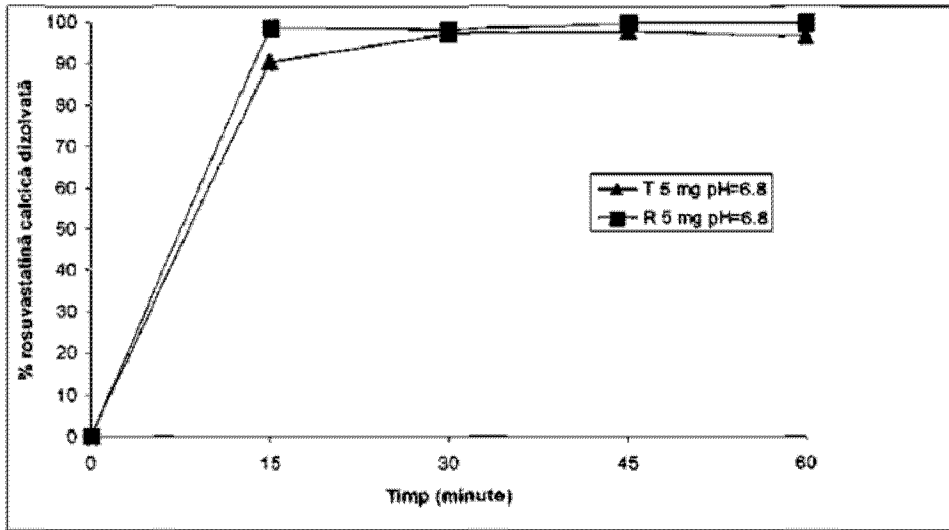


Fig. 1

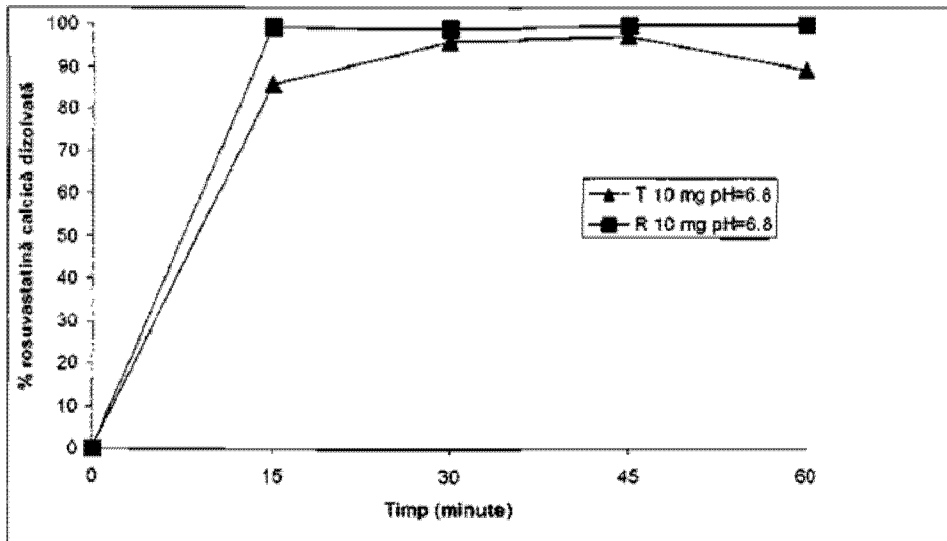


Fig. 2

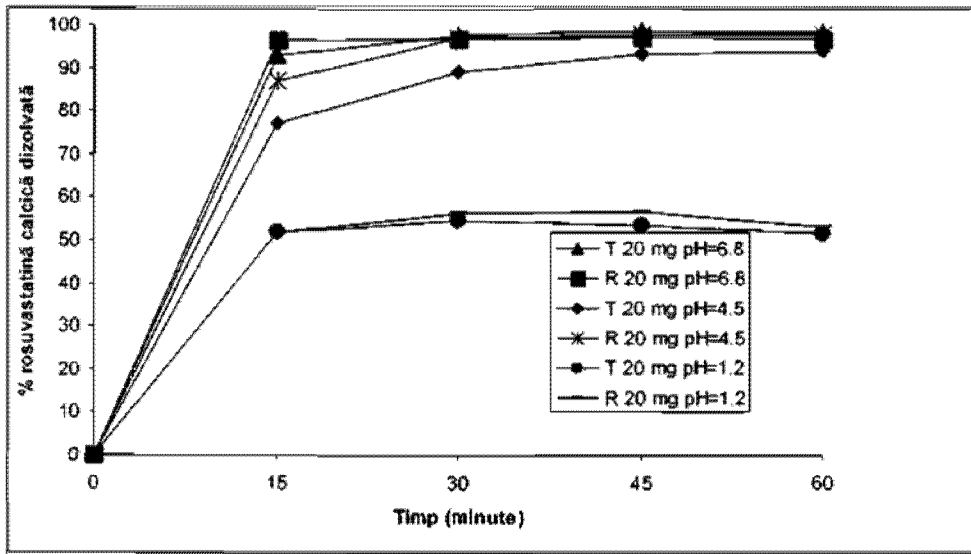


Fig. 3

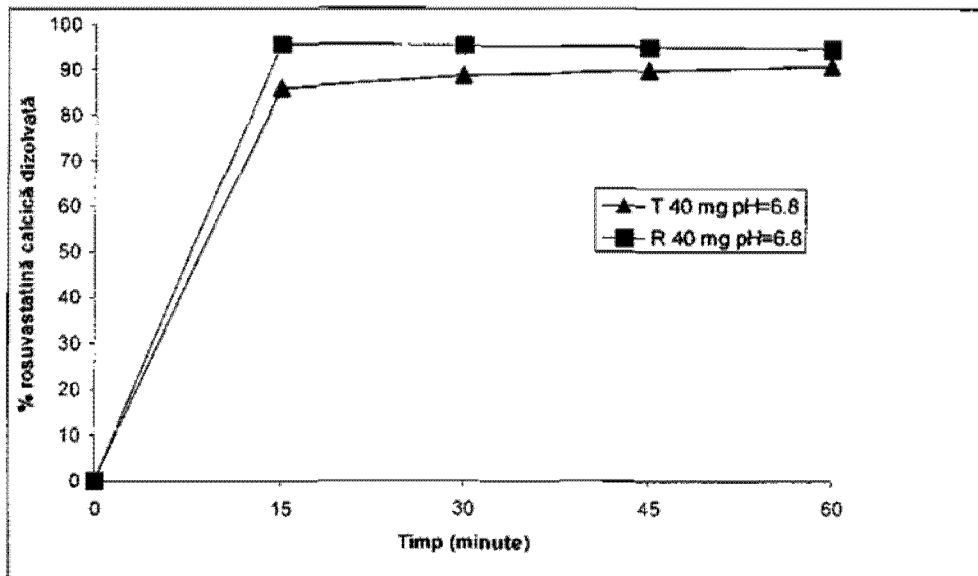


Fig. 4

