

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 103**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2014** E 14464003 (4)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017** EP 2805714

54 Título: **Composición farmacéutica estable que comprende rosuvastatina de calcio amorfa**

30 Prioridad:

25.04.2013 RO 201300322

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.01.2018

73 Titular/es:

**ANTIBIOTICE S.A. (100.0%)
Str. Valea Lupului 1
707410 Iasi, RO**

72 Inventor/es:

**POTUR, ROXANA-GEORGIANA;
MOISUC, LACRAMIOARA STEFANIA;
SARAFICEANU, NICOLETA;
BOITA, TUDOR;
MACOVEI, LENUTA y
TELISÇA, AMALIA-DIANA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 651 103 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

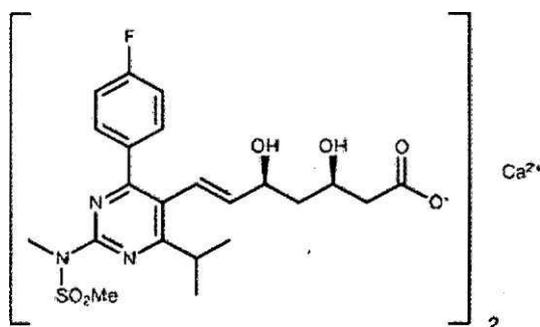
Composición farmacéutica estable que comprende rosuvastatina de calcio amorfa

Aspecto técnico

- 5 La presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica estable de rosuvastatina de calcio amorfa, bioequivalente al producto innovador, que contiene una relación óptima de sal estabilizante insoluble y carga soluble, más específicamente carbonato de calcio y lactosa monohidrato en el intervalo entre 1:3 y 1:14 en peso. La estabilidad del fármaco se proporciona también por el recubrimiento basado en poli(alcohol vinílico).

Antecedentes de la invención

- 10 La rosuvastatina, un inhibidor de la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa (estatina), es un fármaco regulador de lípidos con acciones en lípidos plasmáticos similares a los de la simvastatina. Su nombre químico es sal de calcio del [ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxihept-6-enoico] y se representa por la fórmula I.



Fórmula I

- 15 La rosuvastatina se usa para reducir el colesterol LDL, apolipoproteína B y triglicéridos de hiperlipidemias, incluyendo la hipercolesterolemia primaria (tipo IIa), dislipidemia mixta (tipo IIb) y la hipertrigliceridemia (tipo IV), así como en pacientes como hipercolesterolemia familiar homocigota. También se usa para reducir el avance de la aterosclerosis.

- 20 La rosuvastatina se administra por vía oral como la sal de calcio, aunque las dosis se expresan en términos de la base: 10,4 mg de rosuvastatina de calcio es equivalente a aproximadamente 10 mg d base. El producto originario está comercializado por AstraZeneca con las marcas de producto Crestor®, Rosuvast®, Rovartal®, Cresadex®, Rosumed® y Sinlip®.

- 25 Se sabe que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como la rosuvastatina de calcio son inestables en condiciones de acidez, oxígeno, luz y humedad. La rosuvastatina de calcio sufre degradación a la [ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico-3.6]-lactona (denominada "lactona"), un producto de oxidación, y cuando se expone a la luz, da algunos otros isómeros. Por esta razón, es muy difícil formular un producto farmacéutico y proporcionar una composición que sea estable a lo largo de su vida en anaquel.

- 30 La baja estabilidad de este compuesto era la razón para usar en la técnica anterior la rosuvastatina de calcio cristalina, que puede ser más estable que el compuesto amorfo. También se sabe que el fármaco amorfo puede ser más higroscópico que uno cristalino.

En la patente EP 1144389 B1, 23.12.1999, AstraZeneca describe la forma polimórfica A de la rosuvastatina de calcio y sus composiciones farmacéuticas.

- 35 En la publicación EP 1663989 B1, 08.09.2009, AstraZeneca reivindica también las formas polimórficas B, B1 y sus composiciones farmacéuticas.

En la solicitud de patente EP 1912952 A1, 22.06.2006, Lek Pharmaceuticals describe un procedimiento para preparar rosuvastatina de calcio amorfa sin impurezas, con mayor estabilidad.

- 40 También se describen formulaciones farmacéuticas estables de las sales del ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxi-6-heptanoico (inhibidor de la HMG-CoA reductasa) en el documento EP 0547000 B1, 08.12.1992, de Novartis AG, y requiere la presencia de un medio alcalino capaz de impartir un pH de al menos 8 a una solución o dispersión acuosa de la composición.

El uso de agentes alcalinizantes (tales como carbonato de calcio) tiene, no obstante, el siguiente inconveniente

importante: son poco solubles en agua y reaccionan lentamente con el HCl gástrico. Todos los antiácidos aumentan el pH intragástrico y pueden disminuir la biodisponibilidad de los fármacos que requieren acidez gástrica para su absorción. La ventaja principal consiste en la disminución de las manifestaciones higroscópicas del principio activo en su forma farmacéutica.

- 5 En el documento EP-1223918 B1, 04.08.2000, AstraZeneca AB describe una composición farmacéutica que comprende rosuvastatina, en donde la estabilidad de la rosuvastatina se aumenta con una sal inorgánica en la que el catión es multivalente, preferiblemente fosfato de calcio tribásico.

10 Siendo un compuesto poco soluble en agua, de baja biodisponibilidad, que pertenece a la clase II del SCB, se puede influir en la tasa de absorción y biodisponibilidad de la rosuvastatina de calcio directamente mediante el uso de agentes alcalinizantes y se puede controlar por el tipo de fármaco usado (cristalino, no cristalino) y su velocidad de disolución en el tracto gastrointestinal. Hay muchos métodos conocidos de potenciación de las características de disolución de fármacos ligeramente solubles en agua, tales como el uso de fármacos amorfos y la combinación con cargas solubles, superdisgregantes y agentes solubilizantes. La mayor solubilidad y las velocidades de disolución más rápidas pueden conducir a una biodisponibilidad oral mejor.

- 15 Desde un punto de vista de la disolución del fármaco, los formuladores deben considerar la solubilidad tanto de la carga como del fármaco. Se demostró que la disolución de fármacos poco solubles mejora mucho con la concentración de cargas solubles en la formulación.

20 En la técnica anterior, hay muchos ejemplos relacionados con el uso de una carga soluble, tal como la lactosa monohidrato, en formulaciones sólidas de la rosuvastatina de calcio. En el documento EP 2464344 A2, 13.08.2009, Synthon B.V. reivindica una realización con rosuvastatina de calcio, fosfato dibásico de calcio, un aglutinante tal como celulosa microcristalina y un diluyente soluble en agua tal como lactosa (que incluye lactosa monohidrato).

25 La patente WO 2008/035128 A1 solicitada por Gedeon Richter (Hungría) se refiere a una composición farmacéutica que comprende rosuvastatina de calcio como el principio activo e hidróxido de magnesio, acetato de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio o hidróxido de aluminio como excipientes estabilizantes y uno o más excipientes farmacéuticos aceptables tales como lactosa, celulosa microcristalina, PVP, crospovidona y estearato de magnesio.

30 A partir de toda la información expuesta en la bibliografía previa, la sensibilidad de la sustancia activa, su estabilidad a lo largo de la vida en anaquel, su biodisponibilidad en la forma farmacéutica y la bioequivalencia de la formulación con el producto originario dependen directamente de la forma de la sustancia activa (cristalina/no cristalina) y de los excipientes farmacéuticos usados en la formulación.

35 Una forma amorfa de la sustancia activa se puede formular para potenciar la biodisponibilidad oral de un fármaco poco soluble, tal como la rosuvastatina de calcio. La potenciación de la disolución se puede traducir en una notable mejora tanto en el AUC como en la $C_{máx}$. A pesar de la inestabilidad física y química del material amorfo que ha evitado la aplicación extendida de la forma amorfa para potenciar la biodisponibilidad, el criterio económico todavía es importante: las formas amorfas son más baratas de fabricar.

40 Como consecuencia, hay una necesidad imperiosa en el campo de la industria farmacéutica de desarrollar formulaciones farmacéuticas reproducibles, resistentes, con rosuvastatina de calcio amorfa, estabilizadas con un agente alcalinizante insoluble (que evita la higroscopicidad, tal como el carbonato de calcio) combinadas con una carga soluble (tal como la lactosa monohidrato), con el fin de proporcionar biodisponibilidad a la sustancia activa, estabilidad a lo largo de la vida en anaquel y bioequivalencia con el producto originario.

Descripción de la invención

La presente invención se basa en la necesidad de proporcionar una nueva composición farmacéutica de rosuvastatina de calcio amorfa con solubilidad y estabilidad a lo largo de la vida en anaquel mejoradas, bioequivalente con el producto originario.

45 Los estabilizantes se pueden seleccionar del grupo de antioxidantes, agentes quelantes, agentes alcalinizantes y fotoprotectores. Los agentes alcalinizantes se pueden elegir del grupo de sales de metales alcalinos como carbonato de sodio, silicato de sodio y sales de metales alcalinotérreos como carbonato de calcio, fosfato de calcio, acetato de calcio, gluconato de calcio. En la presente invención, el estabilizante seleccionado es el carbonato de calcio. La relación preferida de rosuvastatina de calcio a carbonato de calcio está en el intervalo de 0,5:1 a 2:1 en peso.

50 Debido al uso de un agente alcalinizante insoluble en la proximidad del fármaco poco soluble, con el fin de aumentar la absorción de agua del comprimido, se usaron lactosa monohidrato y un superdisgregante.

55 La realización principal de la invención consiste en encontrar la relación adecuada entre el estabilizante insoluble y la carga soluble, que asegure las características de formulación deseadas (solubilidad, estabilidad durante la vida en anaquel y bioequivalencia). La relación de carbonato de calcio a lactosa monohidrato está en el intervalo de 1:3 a 1:14, en peso.

Los disgregantes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a crospovidona, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona. En la presente invención el superdisgregante preferido es la crospovidona, en una relación de 1-5%.

5 Los aglutinantes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a celulosa microcristalina, azúcares, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa. En la presente invención, el aglutinante más preferido es celulosa microcristalina, en una proporción de 15-35%.

10 Los lubricantes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar del grupo de estearatos metálicos, tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, ésteres de ácidos grasos, tales como estearil-fumarato sódico, ácidos grasos, tales como ácido esteárico. El lubricante presente en esta formulación es el estearato magnésico, preferiblemente en un intervalo de 0,1-10% en peso, más preferiblemente en un intervalo de 0,25-5% en peso.

15 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden comprender además uno o más colorantes farmacéuticamente aceptables en el recubrimiento, tales como lacas de aluminio, dióxido de titanio. El recubrimiento preferido para esta invención se basa en agua, consistiendo el agente de formación de película en poli(alcohol vinílico); tiene dióxido de titanio como absorbente de UV y está exenta de óxidos de hierro. Proporciona bajas tasas de absorción de humedad, excelente elasticidad y adherencia y fotoestabilidad.

20 La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar usando un procedimiento de fabricación basado en la compresión directa, que asegura la estabilidad de la rosuvastatina amorfa, por la ausencia de disolventes de granulación. Una de las principales realizaciones de esta invención se dirige al recubrimiento del comprimido, que se puede aplicar preferiblemente por recubrimiento por pulverización de la película basada en agua.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular para la administración a seres humanos, para tratar la hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia y aterosclerosis.

Esta invención se define además por referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Composición farmacéutica de rosuvastatina de calcio amorfa

Ingredientes	Cantidad mg/comprimido
Rosuvastatina de calcio amorfa*	5,2
Carbonato de calcio	10,4
Lactosa monohidrato	104
Crospovidona	7,5
Celulosa microcristalina	37,6
Estearato de magnesio	1,5
<i>Recubrimiento</i>	
Poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado	5
Dióxido de titanio	

25 * Equivalente a 5 mg de rosuvastatina

Ejemplo 2: Composición farmacéutica de rosuvastatina de calcio amorfa

Ingredientes	Cantidad mg/comprimido
Rosuvastatina de calcio amorfa*	10,4
Carbonato de calcio	10,4
Lactosa monohidrato	104
Crospovidona	7,5

Celulosa microcristalina	16,2
Estearato de magnesio	1,5
<i>Recubrimiento</i>	
Poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado	5
Dióxido de titanio	

* Equivalente a 10 mg de rosuvastatina

Ejemplo 3: Composición farmacéutica de rosuvastatina de calcio amorfa

Ingredientes	Cantidad mg/comprimido
Rosuvastatina de calcio amorfa*	20,8
Carbonato de calcio	20,8
Lactosa monohidrato	208
Crospovidona	15
Celulosa microcristalina	32,4
Estearato de magnesio	3
<i>Recubrimiento</i>	
Poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado	10
Dióxido de titanio	

* Equivalente a 20 mg de rosuvastatina

Ejemplo 4: Composición farmacéutica de rosuvastatina de calcio amorfa

Ingredientes	Cantidad mg/comprimido
Rosuvastatina de calcio amorfa*	41,6
Carbonato de calcio	20,8
Lactosa monohidrato	208
Crospovidona	15
Celulosa microcristalina	11,6
Estearato de magnesio	3
<i>Recubrimiento</i>	
Poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado	10
Dióxido de titanio	

* Equivalente a 40 mg de rosuvastatina

5

Los autores de la invención caracterizaron la liberación de fármaco de la formulación ensayada (T) y del producto de referencia (R) usando el aparato II de la USP a 75 rpm en 900 ml de diferentes medios que incluían HCl 0,1 N a pH 1,2, tampón de fosfato a pH 4,5 y tampón de fosfato a pH 6,8, como se muestra en las figuras 1, 2, 3 y 4.

Se usó el factor de similitud para comparar los perfiles de disolución de los productos de la formulación ensayada y de referencia (tabla 1).

10

Tabla 1. Valores del factor de similitud para la disolución en medio a pH 1,2, 4,5 y 6,8

pH del medio	valor de f_2 (%)	
6,8	f_2 T frente a R 5 mg	66,15
6,8	f_2 T frente a R 10 mg	52,34
6,8	f_2 T frente a R 20 mg	81,58
6,8	f_2 T frente a R 40 mg	58,16
4,5	f_2 T frente a R 20 mg	57,62
1,2	f_2 T frente a R 20 mg	82,70

Estos resultados demuestran una similitud muy buena entre el comportamiento in vitro de la formulación relacionada con esta invención y el producto innovador ($f_2 \geq 50\%$) en los tres medios de disolución.

- 5 Se llevaron a cabo ensayos de estabilidad en estas composiciones de comprimidos, de acuerdo con el método descrito en la guía de ICH. Los comprimidos se envasaron en envases blíster opacos OPA/A1/PVC-A1 con tasas de transmisión de oxígeno y humedad muy bajas. Usando un HPLC en un método del propio laboratorio, se midió el nivel de lactona y de impurezas totales formadas después de un periodo de almacenamiento de 12 meses a 25°C/60% de HR (condiciones normales, A1) y de 6 meses a 40°C/60% de HR (condiciones aceleradas, A2). Los resultados se compararon con los obtenidos para los comprimidos en el momento de la liberación (T0) y los obtenidos para la sustancia activa la rosuvastatina de calcio amorfa (tabla 2).
- 10

Tabla 2. Valores de sustancias relacionadas para las formulaciones ensayadas

Sustancias relacionadas	RC amorfa	Ejemplo 1 (comprimido de 5 mg)			Ejemplo 2 (comprimido de 10 mg)			Ejemplo 3 (comprimido de 20 mg)			Ejemplo 4 (comprimido de 40 mg)		
		T0	A1	A2	T0	A1	A2	T0	A1	A2	T0	A1	A2
Lactona, %	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
Impurezas totales, %	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

- 15 En las composiciones de comprimidos de la presente invención, se encontró que el nivel máximo de lactona se desarrollaba después de 6 meses de almacenamiento a 40°C/60% de HR (condiciones aceleradas), hasta un valor de 0,195% para la dosificación de 40 mg.

En el caso de almacenamiento durante 12 meses a 25°C/60% de HR (condiciones normales), el nivel de lactona alcanzó un valor máximo de 0,095% para la dosificación de 40 mg.

- 20 Cuando se comparó con el valor de la lactona obtenido para la sustancia activa (0,010%) y con el obtenido para el comprimido en el momento de la liberación (0,024%), se observó un ligero aumento desde la materia prima hasta el producto final (en la liberación y durante el periodo de 1 año de almacenamiento en condiciones normales).

- 25 La extrapolación de los datos a largo plazo de 12 meses a 24 meses de vida en anaquel es adecuada, porque no se ha producido ningún cambio importante a lo largo de 6 meses en condiciones aceleradas. Los datos a largo plazo indican que la formulación relacionada con esta invención indica un producto estable, destinado al almacenamiento a temperatura ambiente controlada.

De esta forma, los autores de la invención han demostrado la estabilidad de la rosuvastatina de calcio amorfa en la formulación farmacéutica final. El agente de estabilización alcalino, el recubrimiento basado en PVA y el acondicionamiento primario de baja tasa de transmisión de oxígeno y humedad funcionaban conjuntamente en un producto final de calidad.

- 30 Con el fin de demostrar la bioequivalencia de la formulación con el producto innovador, Crestor®, AstraZeneca, se llevó a cabo un estudio cruzado de 2 vías, en ayunas, de una sola dosis. El objetivo del estudio era el de comparar la velocidad y extensión de la absorción de una sola dosis oral de 20 mg de rosuvastatina en 28 sujetos caucásicos

ES 2 651 103 T3

sanos, varones y mujeres, en ayunas, y evaluar la seguridad y tolerabilidad de los medicamentos ensayados.

Los resultados de este ensayo se ilustran en las tablas 3 y 4.

Tabla 3. Resumen de los resultados farmacocinéticos para la rosuvastatina

Parámetros	Ensayo		Referencia	
	Media ± DE	CV %	Media ± DE	CV %
C _{máx} (ng/ml)	8,44 ± 5,56	65,87	9,16 ± 8,49	92,66
AUC _{último} (ng*h/ml)	74,23 ± 41,59	56,03	73,60 ± 47,01	63,88
AUC _{total} (ng*h/ml)	78,73 ± 42,78	54,34	78,75 ± 49,59	62,96
AUC _e (%)	6,57 ± 3,96	60,33	7,23 ± 4,44	61,39
T _{máx} (h)	3,46 ± 1,51	43,67	3,50 ± 1,63	46,71
T _{1/2} (h)	20,20 ± 10,07	49,82	21,05 ± 10,79	51,27
K _{el} (h ⁻¹)	0,04 ± 0,02	44,03	0,04 ± 0,02	49,79

5 Tabla 4. Producto de ensayo frente a referencia - Parámetros transformados por logaritmo para la rosuvastatina

	C _{máx}	AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}
Estimación de punto (%)	106	105	105
IC al 90%	91,065-123,42	93,012-118,84	93,012-118,184

No se observaron efectos secundarios importantes ni diferencias relevantes en los perfiles de seguridad entre la formulación ensayada y el producto innovador, administrados en una sola dosis de 20 mg de rosuvastatina en ayunas.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Una composición farmacéutica de un comprimido por compresión, que contiene rosuvastatina de calcio amorfa, carbonato de calcio como un agente estabilizante y lactosa monohidrato como una carga soluble, recubierto con una película basada en poli(alcohol vinílico), exenta de óxidos de hierro, en donde el carbonato de calcio y la lactosa monohidrato están en una relación de 1:3 a 1:14.
- 2.- La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la rosuvastatina de calcio está presente en el núcleo en una proporción de 2-20%, en particular 3,467 - 13,867%.
- 3.- La composición farmacéutica según la reivindicación 1-2, en donde la lactosa monohidrato está presente en el núcleo en una proporción de 30-60%.
- 10 4.- La composición farmacéutica según la reivindicación 1-3, en donde la celulosa microcristalina está presente en el núcleo en una proporción de 15-35%.
- 5.- La composición farmacéutica según la reivindicación 1-4, en donde la crospovidona está presente en el núcleo en una proporción de 1-5%.
- 15 6.- La composición farmacéutica según la reivindicación 1-5, en donde el estearato magnésico está presente en el núcleo en una proporción de 0,25-5%.
- 7.- Un procedimiento para fabricar un comprimido farmacéutico estable que comprende rosuvastatina, según la reivindicación 1-6, que consiste en:
- a. comprimir la mezcla en polvo
- 20 b. recubrir el núcleo comprimido con una película exenta de óxidos de hierro, hasta una ganancia de peso de 2-10%, en particular 3-4%.
- 8.- La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-7, en donde dicho núcleo comprende 1-40 mg de rosuvastatina, en particular 5, 10, 20, 40 mg.

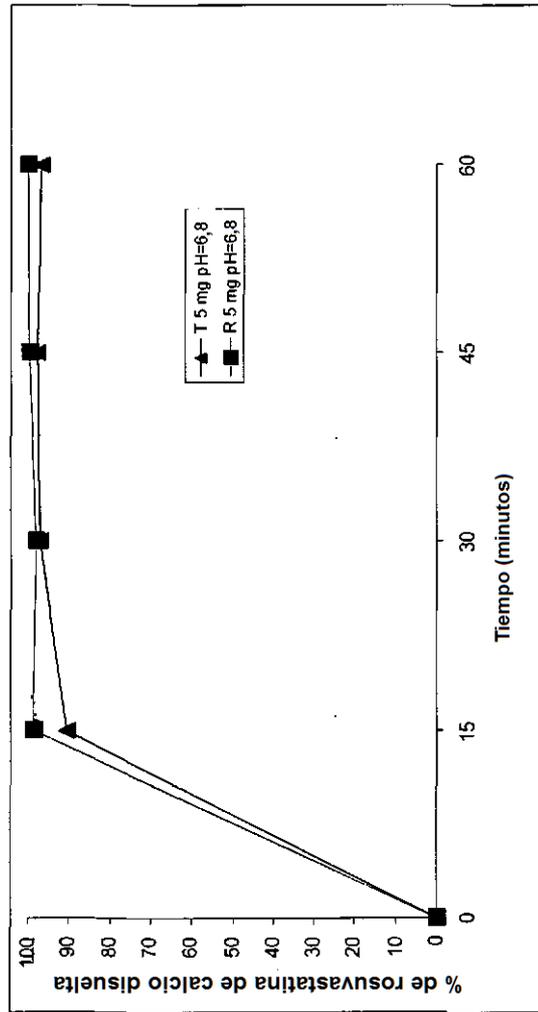


Figura 1: Perfiles de disolución de la formulación ensayada T 5 mg frente al producto de referencia R 5 mg, en tampón de fosfato a pH 6,8

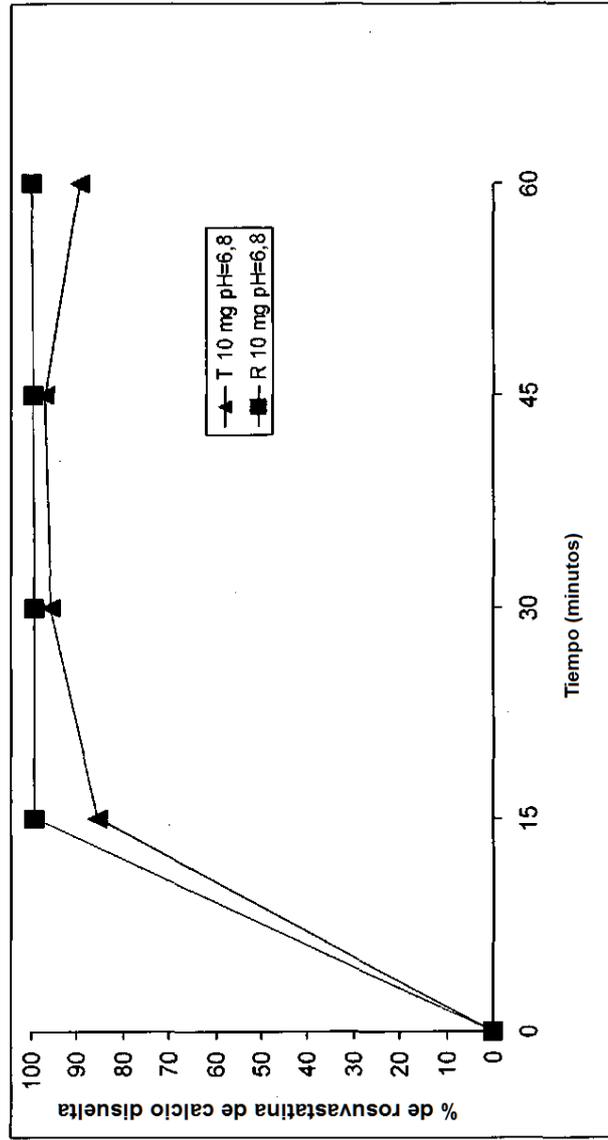


Figura 2: Perfiles de disolución de la formulación ensayada T 10 mg frente al producto de referencia R 10 mg, en tampón de fosfato a pH 6,8

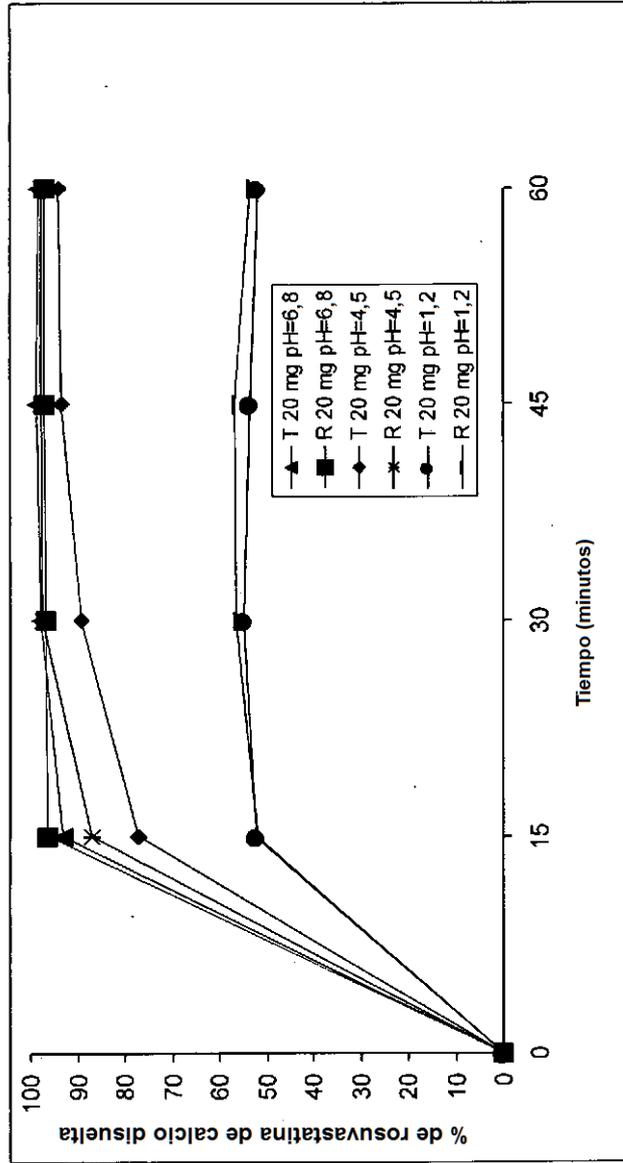


Figura 3: Perfiles de disolución de la formulación ensayada T 20 mg frente al producto de referencia R 20 mg, en HCl 0,1 N a pH 1,2, tampón de fosfato a pH 4,5 y tampón de fosfato a pH 6,8

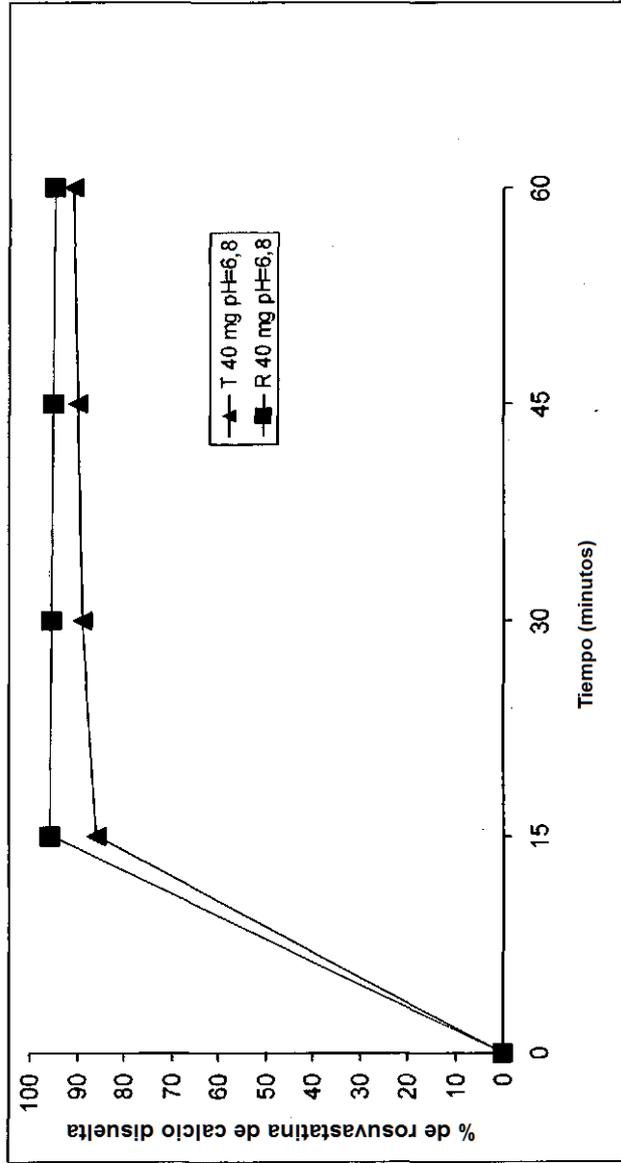


Figura 4: Perfiles de disolución de la formulación ensayada T 40 mg frente al producto de referencia R 40 mg, en tampón de fosfato a pH 6,8