

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 252**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/24** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61K 31/397** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.05.2013 PCT/US2013/039018**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.11.2013 WO13166117**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2013 E 13785009 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 2844233**

54 Título: **Formulación de comprimido oral que consiste en la combinación fija de rosuvastatina y ezetimiba para el tratamiento de hiperlipidemia y enfermedades cardiovasculares**

30 Prioridad:

**01.05.2012 US 201261641013 P**

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

**18.01.2021**

73 Titular/es:

**ALThERA LIFE SCIENCES, LLC (100.0%)  
1448 89 Headquarters Plaza  
Morristown, NJ 07960, US**

72 Inventor/es:

**DIAS, MARIE, CHARMAINE**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 802 252 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**

Formulación de comprimido oral que consiste en la combinación fija de rosuvastatina y ezetimiba para el tratamiento de hiperlipidemia y enfermedades cardiovasculares

Antecedentes de la invención

## 5 1. Campo de la invención

La presente invención se dirige a formulaciones de dosificación sólidas que contienen una combinación de rosuvastatina y ezetimiba, así como a métodos para preparar tales formas de dosificación sólidas y dicha formulación para uso en el tratamiento de hiperlipidemia, enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, aterosclerosis, en un paciente que necesita dicho tratamiento.

## 10 2. Técnica anterior relacionada

La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de muerte en los Estados Unidos, Europa y también en países en desarrollo como Brasil, México, Rusia, China, Turquía e India. En toda la Región Europea de la OMS, se estima que las enfermedades cardiovasculares representan más de 5 millones de muertes, así como casi una cuarta parte de la carga de enfermedad de la región; la OMS estima que el 8.7 % de la carga total de enfermedades en Europa se debe al colesterol alto en la sangre y a la presencia de niveles altos de lípidos de baja densidad (LDL). La rosuvastatina es un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (inhibidor de la HMG CoA reductasa) que actúa inhibiendo la enzima HMG CoA reductasa; HMG CoA es uno de los reguladores clave de la síntesis de colesterol en el hígado y el bloqueo de la enzima conduce a una reducción sustancial en el colesterol total (TC), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C). Ezetimiba es un compuesto que también reduce el TC y el LDL-C, pero por un mecanismo diferente, ya que enlaza colesterol en el intestino, reduciendo así la absorción intestinal de colesterol. Las moléculas de rosuvastatina y ezetimiba pueden seleccionarse de cualquiera de las divulgadas en las patentes de Estados Unidos Nos. RE 37,721; 5,260,440; 5,688,990; 5,656,624; 5,624,920; 5,698,548; 5,627,176; 5,633,246; 5,688,785; 5,688,787; 5,744,467; 5,756,470; 5,767,115.

25 El documento WO2009/024889 A2 divulga preparaciones de combinación farmacéutica que comprenden un inhibidor de reductasa HMG-CoA y ezetimiba.

Se ha visto en estudios clínicos que los pacientes tratados con rosuvastatina y ezetimiba logran niveles más altos de reducción de LDL en comparación con la terapia individual de rosuvastatina o ezetimiba sola. Por lo tanto, existe un valor significativo en una combinación fija de rosuvastatina y ezetimiba si dicha formulación puede mostrarse con la misma área bajo la curva (AUC) como cada uno de los dos componentes tomados juntos, lo que se demuestra en estudios de bioequivalencia (BE). Como se usa aquí, "combinación fija" se refiere a una combinación de dos fármacos o ingredientes activos presentados en una única unidad de dosificación, tal como un comprimido o una cápsula; además, como se usa aquí, "combinación libre" se refiere a una combinación de dos fármacos o ingredientes activos dosificados simultáneamente, pero como dos unidades de dosificación. Tal combinación fija en comparación con el consumo individual de los dos ingredientes activos mejorará la facilidad de administración, creará conveniencia para los pacientes que necesitan ambos de los fármacos individuales y mejorará el cumplimiento en pacientes que no pueden controlarse con ninguno de los dos productos solos. Esta formulación, cuando se usa, aumentará el cumplimiento en la reducción de LDL y, por lo tanto, reducirá el riesgo cardiovascular de los pacientes que consumen esta formulación en comparación con el consumo de monoterapia de rosuvastatina o ezetimiba solas.

40 Por consiguiente, sería deseable una formulación de dosificación sólida de combinación fija de rosuvastatina y ezetimiba que sea bioequivalente a la combinación libre correspondiente.

Sumario de la invención

En un primer aspecto, la presente invención es una formulación de comprimido de dos capas de consumo oral que comprende una capa sólida de rosuvastatina formulada con celulosa microcristalina, una capa separada sólida de ezetimiba formulada sin celulosa microcristalina al disolver ezetimiba y montarla sobre lactosa, y aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de tales formas de dosificación sólidas. Se espera que esta formulación tenga la misma área bajo la curva que dos ingredientes activos tomados juntos individualmente por vía oral y aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación. En realizaciones preferidas de esta invención, la rosuvastatina está en forma de rosuvastatina cálcica y los aditivos farmacéuticamente aceptables se seleccionan entre diluyentes, desintegrantes, deslizantes, lubricantes, colorantes y combinaciones de estos. La cantidad de rosuvastatina empleada en tales comprimidos de dos capas varía preferiblemente de 2.5 mg, preferiblemente 5 mg, a 40 mg, incluyendo 5 mg, 10 mg y 20 mg. La cantidad de ezetimiba varía de 5 mg a 20 mg, preferiblemente 10 mg.

55 Se crea una nueva formulación de comprimido de dos capas, que comprende una capa sólida de rosuvastatina formulada con celulosa microcristalina, una capa sólida separada de ezetimiba formulada sin celulosa microcristalina al disolver ezetimiba y montarla sobre lactosa, y aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación

de dichas formas de dosificación sólida, que supera los problemas significativos encontrados durante la formulación de la combinación de rosuvastatina y ezetimiba en una forma de dosificación sólida oral debido a las características inherentes de rosuvastatina y ezetimiba enumeradas de la siguiente manera: (a) La rosuvastatina cálcica es propensa a la degradación oxidativa y mediada por la humedad, lo que conduce a la formación de una impureza de lactona. Esta reacción puede ser detenida en presencia de un medio básico. (b) La ezetimiba es prácticamente insoluble en agua. Si bien la celulosa es el excipiente normal que se usaría para las formulaciones con rosuvastatina, existe una interacción significativa de la celulosa microcristalina con la ezetimiba, lo que dificulta el uso de dicho excipiente. Se descubrió que la celulosa microcristalina se enlaza a ezetimiba, lo que retrasaba la liberación del fármaco de la formulación, lo que haría que no fuera bioequivalente a la ezetimiba consumida individualmente. (c) Si bien la rosuvastatina es más estable en un pH casi neutro a alcalino, lo mismo es perjudicial para la ezetimiba. Por lo tanto, es importante separar las dos moléculas individuales, lo que crea un desafío importante para el desarrollo del producto. (d) Los problemas de solubilidad de ezetimiba plantean el desafío de crear una formulación que logre el nivel correcto de disolución in vitro y que también sea bioequivalente en forma combinada para el consumo individual de ezetimiba.

Teniendo en cuenta los desafíos anteriores, la invención describe una metodología novedosa que separa los dos ingredientes activos: rosuvastatina y ezetimiba en dos partes casi completamente separadas, utiliza celulosa microcristalina para la formulación de rosuvastatina, pero la mantiene separada de ezetimiba y sigue un proceso único de disolución de ezetimiba y su montaje sobre lactosa para mejorar la solubilidad de ezetimiba cuando se usa en combinación con rosuvastatina para crear una formulación que sea bioequivalente y que tenga una C<sub>max</sub> y un área bajo la curva similares a las de dos comprimidos individuales de rosuvastatina y ezetimiba consumidas juntas. Esta metodología crea entonces un comprimido de dos capas, que tiene una capa sólida de composición de ezetimiba y una capa sólida de rosuvastatina. Esta formulación supera los desafíos de desarrollo significativos anteriores y permite al inventor crear una formulación de combinación fija que tiene simultáneamente: a) un perfil de disolución similar a los ingredientes activos individuales, lo que conduce a la bioequivalencia de los dos ingredientes activos individuales en comparación con el consumo de dos comprimidos separados de rosuvastatina y ezetimiba, b) una formulación estable a pesar de las incompatibilidades de las moléculas de dos componentes: rosuvastatina y ezetimiba, y c) permite el beneficio de reducir los niveles de colesterol en pacientes y reducir el riesgo cardiovascular en pacientes en comparación con las monoterapias.

En un segundo aspecto, la presente invención se dirige a un método para preparar una forma de dosificación sólida de dos capas de rosuvastatina y ezetimiba que comprende las etapas de: (a) combinar rosuvastatina cálcica con almidón pregelatinizado, dihidrato de fosfato de hidrógeno y calcio, celulosa microcristalina y crospovidona, pasando a través de un tamiz y lubricando la combinación con lubricante como estearil fumarato de sodio para crear la combinación de la capa de rosuvastatina, (b) mezclar ezetimiba con un agente humectante como lauril sulfato de sodio y dispersar el material en una cantidad suficiente de mezcla de alcohol isopropílico y diclorometano, (c) absorber la dispersión sobre lactosa y mezclar bien, (d) secar la dispersión al aire, pasar a través de tamiz, mezclar con croscarmelosa de sodio y combinar, (e) granular la mezcla con solución de polivinilpirrolidona y secar para obtener los gránulos de ezetimiba, (f) crear el comprimido de dos capas deseado comprimiendo los dos conjuntos de gránulos claramente diferentes, como se desee en el segundo aspecto de la invención, en una máquina de compresión de dos capas, seguido de recubrir con película la forma de dosificación oral.

Las formas de dosificación sólidas de rosuvastatina y ezetimiba de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el método del segundo aspecto.

Un tercer aspecto de esta invención se dirige a una formulación de comprimido de dos capas que comprende una capa sólida de rosuvastatina formulada con celulosa microcristalina, una capa separada sólida de ezetimiba formulada sin celulosa microcristalina al disolver ezetimiba y montarla sobre lactosa y aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de tales formas de dosificación sólidas, para uso en el tratamiento de hiperlipidemia, enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, aterosclerosis en un paciente que necesita dicho tratamiento. En una realización preferida, la forma de dosificación sólida se administra por vía oral al sujeto.

#### Descripción de la figura

La figura: Patrón de liberación promedio de concentración de rosuvastatina y ezetimiba cuando se administra a voluntarios humanos sanos, el eje X representa el tiempo y el eje Y representa el % de concentración de rosuvastatina o ezetimiba absorbida con respecto a la concentración máxima en puntos de tiempo variables de 0 a 96 horas.

#### Descripción detallada de la invención

La presente invención se relaciona con formulaciones de comprimidos de dos capas que comprenden una capa sólida de rosuvastatina formulada con celulosa microcristalina, una capa sólida separada de ezetimiba formulada sin celulosa microcristalina al disolver ezetimiba y montarla sobre lactosa y aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de tales formas de dosificación sólidas, así como a los métodos para preparar tales formas de dosificación sólidas y dicha forma de dosificación sólida para uso en el tratamiento de pacientes. La primera realización de la invención es una formulación de comprimido de dos capas que comprende una capa sólida de rosuvastatina formulada con celulosa microcristalina, una capa sólida separada de ezetimiba formulada sin celulosa microcristalina

5 al disolver ezetimiba y montarla sobre lactosa y aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de tales formas de dosificación sólidas. Se espera que la formulación tenga la misma área bajo la curva que dos ingredientes activos tomados juntos individualmente por vía oral. En realizaciones preferidas de esta invención, la rosuvastatina está en forma de rosuvastatina cálcica y los aditivos farmacéuticamente aceptables se seleccionan entre los diluyentes, desintegrantes, deslizantes, lubricantes, colorantes y combinaciones de estos. La rosuvastatina y ezetimiba adecuadas para uso en la presente invención se pueden comprar de fuentes comerciales o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos. Se puede usar cualquier forma de rosuvastatina o ezetimiba para esta invención.

10 La cantidad de rosuvastatina empleada en tales comprimidos de dos capas varía preferiblemente de 2.5 mg, preferiblemente 10 mg, a 40 mg, que incluye 5 mg, 10 mg y 20 mg. La cantidad de ezetimiba varía de 5 mg a 20 mg, y es preferiblemente de 10 mg. En una segunda realización, la presente invención conduce a una formulación nueva que supera los problemas significativos encontrados durante la formulación de combinar rosuvastatina y ezetimiba en una forma de dosificación sólida oral debido a las características inherentes de rosuvastatina y ezetimiba enumeradas de la siguiente manera: (a) la rosuvastatina cálcica es propensa a la degradación oxidativa y mediada por la humedad, lo que conduce a la formación de una impureza de lactona. Esta reacción puede ser detenida en presencia de un medio básico. (b) La ezetimiba es prácticamente insoluble en agua. Si bien la celulosa es el excipiente normal que se usaría para las formulaciones con rosuvastatina, existe una interacción significativa de celulosa microcristalina con ezetimiba, lo que dificulta el uso de dicho excipiente. Se descubrió que la celulosa microcristalina se enlaza a ezetimiba, lo que retrasa la liberación del fármaco de la formulación, lo que haría que no fuera bioequivalente a la ezetimiba consumida individualmente. (c) Si bien la rosuvastatina es más estable en un pH casi neutro a alcalino, lo mismo es perjudicial para la ezetimiba. Por lo tanto, es importante separar las dos moléculas individuales, lo que crea un desafío importante para el desarrollo del producto. (d) Los problemas de solubilidad de ezetimiba plantean el desafío de crear una formulación que logre el nivel correcto de disolución in vitro y al igual que sea bioequivalente en forma combinada al consumo individual de ezetimiba.

25 Los desafíos anteriores se probaron mediante una serie de pruebas de disolución realizadas en la formulación descrita en la Tabla 1, que demuestra el desafío de crear una formulación que sea similar a los comprimidos consumidos individualmente.

Tabla 1: perfil de disolución comparativo de ezetimiba en comprimidos de rosuvastatina de 20 mg y ezetimiba de 10 mg

Apariencia del comprimido	Comprimidos de forma redonda de color blanco
Detalles de la formulación	Granulación en seco de rosuvastatina y lubricada con estearato de magnesio y granulación en húmedo de ezetimiba
#	Canasta a 75 RPM
Tiempo en minutos/No. de comprimidos	6 comprimidos
5	45
10	81
20	87
30	89
45	91

30 Teniendo en cuenta los desafíos anteriores, la invención describe una nueva metodología que separa los dos ingredientes activos: rosuvastatina y ezetimiba en dos partes o capas casi completamente separadas, utiliza celulosa microcristalina para la formulación de rosuvastatina, pero la mantiene separada de ezetimiba y sigue un proceso único de disolver ezetimiba y montarla sobre lactosa para potenciar la solubilidad de ezetimiba cuando se usa en combinación con rosuvastatina para crear una formulación que sea bioequivalente y que tenga una Cmax y un área bajo la curva similares como dos comprimidos individuales de rosuvastatina y ezetimiba consumidas juntas. Esta metodología crea entonces un comprimido de dos capas, que tiene una capa sólida de composición de ezetimiba y

una capa sólida de rosuvastatina. Esta formulación supera los desafíos de desarrollo significativos anteriores y permite al inventor crear una formulación de combinación fija que tiene simultáneamente: a) un perfil de disolución similar a los ingredientes activos individuales, lo que conduce a la bioequivalencia de los dos ingredientes activos individuales en comparación con el consumo de dos comprimidos separados de rosuvastatina y ezetimiba, b) una formulación estable a pesar de las incompatibilidades de las moléculas de dos componentes: rosuvastatina y ezetimiba, y c) permite el beneficio de reducir los niveles de colesterol en pacientes y reducir el riesgo cardiovascular en pacientes en comparación con monoterapias.

En esta realización, la formulación con la capa de rosuvastatina, que es la capa superior que consiste en rosuvastatina como el ingrediente activo, con excipientes como almidón 1-15 % del peso de la capa de rosuvastatina, fosfato dicálcico 0.5-10 % del peso de la capa de rosuvastatina, celulosa del 20-90 % del peso de la capa de rosuvastatina, crospovidona del 2-30 % del peso de la capa de rosuvastatina y lubricantes como el estearil fumarato de sodio 0.1-2 % del peso de la capa de rosuvastatina. Además, la capa puede contener un antioxidante tal como hidroxianisol butilado 0.05 a 2 % del peso de la capa de rosuvastatina y un agente de dispersión tal como Aerosil 1-10 % de la capa de rosuvastatina. Esta formulación en una capa separada de rosuvastatina permite una buena disolución de rosuvastatina al mismo tiempo que evita los efectos oxidativos que conducen a la degeneración en lactona, lo que hace que la capa de rosuvastatina sea más estable al colocar la capa encima de la capa de ezetimiba.

En este aspecto, la formulación con la capa de ezetimiba, es decir, la capa inferior consiste en ezetimiba como el ingrediente activo, con excipientes como un tensioactivo como lauril sulfato de sodio 2-20 % de la capa de ezetimiba, lactosa 20-90 % de la capa de ezetimiba, un desintegrante como la croscarmelosa 5-30 % de la capa de ezetimiba, un aglomerante como la polivinilpirrolidona 0.5-10 % de la capa de ezetimiba y estearato de magnesio 0.2-5 % de la capa de ezetimiba.

#### Método

En una segunda realización, la presente invención se dirige a un método para preparar una dosificación sólida en forma de dos capas de rosuvastatina y ezetimiba que comprende las cinco etapas enumeradas a continuación.

(a) combinar rosuvastatina cálcica con almidón pregelatinizado, dihidrato de fosfato de hidrógeno de calcio, celulosa microcristalina y crospovidona, pasar a través de un tamiz y lubricar la combinación con lubricante como el estearil fumarato de sodio para crear la combinación de capas de rosuvastatina. En la realización preferida de esta etapa, se pasa rosuvastatina cálcica a través de un tamiz, seguido de almidón pregelatinizado, dihidrato de fosfato de hidrógeno y calcio, celulosa microcristalina y crospovidona y se mezcla, y luego se lubrica y se mezcla con estearilfumarato de sodio y se pasa a través de otro tamiz.

(b) mezclar ezetimiba con un agente humectante como lauril sulfato de sodio, y dispersar el material en una cantidad suficiente de alcohol isopropílico y una mezcla de diclorometano. En la realización preferida, la mezcla de alcohol isopropílico y diclorometano. También en la realización preferida, el material de ezetimiba mezclado con laurilsulfato de sodio se agrega lentamente a la mezcla de alcohol isopropílico y diclorometano. Esta etapa es importante para evitar la cristalización de ezetimiba, que puede afectar negativamente la disolución de ezetimiba.

(c) absorber la dispersión en lactosa y mezclar bien. En la realización preferida de esta etapa, la solución que contiene ezetimiba se agrega a la lactosa en un proceso lento para asegurar que la solución de ezetimiba se absorba completamente en la lactosa, lo que da como resultado el montaje completo de ezetimiba sobre lactosa sin pérdida de ensayo.

(d) secar la dispersión al aire, pasar a través del tamiz y mezclar con croscarmelosa de sodio y combinar. En la realización preferida de esta etapa, la solución de ezetimiba montada sobre lactosa se seca de manera uniforme a temperaturas entre 30 grados centígrados y 55 grados centígrados. El intervalo de temperatura evita la cristalización de ezetimiba que puede afectar negativamente la disolución de los gránulos de ezetimiba una vez que el proceso está totalmente completo. Además, la ezetimiba montada sobre lactosa debe secarse al aire en lugar de secarse al horno para garantizar un flujo uniforme de la ezetimiba montada sobre lactosa.

(e) mezclar con solución de polivinilpirrolidona y secar para obtener los gránulos de ezetimiba. En la realización preferida, los gránulos deben secarse entre 30 y 75 grados Centígrados, (f) crear el comprimido de dos capas deseado comprimiendo los dos conjuntos de gránulos claramente diferentes según lo deseado en el segundo aspecto de la invención en una máquina de compresión de dos capas, seguido de recubrir con película la forma de dosificación oral.

Ejemplo 1: comprimido de combinación fija de rosuvastatina de 20 mg y ezetimiba de 10 mg

A continuación, se muestra un ejemplo de la formulación de un comprimido de dos capas con rosuvastatina de 20 mg y ezetimiba de 10 mg.

## ES 2 802 252 T3

Ingredientes	Peso por comprimido
Rosuvastatina	22.08
Almidón pregelatinizado y fosfato dicálcico	16.8
Celulosa microcristalina	140
Crospovidona, Aerosil e Hidroxi Anisol Butilado (BHA)	42.1
Peso total de la capa	220.98

Ingredientes	Peso por comprimido
Ezetimiba	10.08
Lauril sulfato de sodio y croscarmelosa	30
Lactosa	80
Polivinilpirrolidona y estearato de magnesio	2.92
Peso total de la capa	123

El método de la formulación anterior se lleva a cabo en tres etapas de la siguiente manera:

5 Etapa A. Gránulos de rosuvastatina: las etapas que se siguen para crear los gránulos de rosuvastatina son los siguientes:

1. Pasar rosuvastatina a través de un tamiz, seguido de almidón pregelatinizado, dihidrato de fosfato de hidrógeno y calcio, celulosa microcristalina y crospovidona a través del tamiz.
2. Cargar la combinación de material de la etapa 1 en un mezclador octogonal y combinar.
3. Pasar estearil fumarato de sodio a través de un tamiz, cargar en el material de la etapa 2 y combinar.

10 Etapa B. Gránulos de ezetimiba: las etapas que se siguen para crear los gránulos de ezetimiba son los siguientes:

1. Pasar ezetimiba y laurilsulfato de sodio a través de un tamiz y mezclar.
2. Dispersar el material de la etapa 1 en cantidad suficiente de mezcla de alcohol isopropílico y diclorometano.
3. La dispersión preparada de la etapa 2 se adsorbe sobre lactosa, se mezcla bien y se seca.
4. El adsorbido seco de la etapa 3 pasa por un tamiz y se mezcla con croscarmelosa sódica previamente pasada en un mezclador octogonal o un recipiente adecuado unido al mezclador octogonal.
5. Los materiales mezclados de la etapa 4 se granulan con solución de polivinilpirrolidona y se secan.
6. Los gránulos secos de la etapa 5 pasan a través de un tamiz y los gránulos pasados se lubrican con estearato de magnesio en un mezclador octogonal o un recipiente adecuado unido al mezclador.

Etapa C. Combinación de dos capas

20 Los gránulos de rosuvastatina y los gránulos de capa de lecho de ezetimiba comprimidos en una máquina de compresión de dos capas. La tableta comprimida se recubre bajo agitación continua.

Ejemplo 2: comprimido de combinación fija de rosuvastatina de 10 mg y ezetimiba de 10 mg

A continuación se muestra un ejemplo de la formulación de un comprimido de dos capas con rosuvastatina de 10 mg y ezetimiba de 10 mg.

## ES 2 802 252 T3

Ingredientes	Peso por comprimido
Rosuvastatina	11.04
Almidón pregelatinizado y fosfato dicálcico	8.4
Celulosa microcristalina	70
Crospovidona, Aerosil e Hidroxi Anisol Butilado (BHA)	21.05
Peso total de la capa	110.49
Ingredientes	Peso por comprimido
Ezetimiba	10.08
Lauril sulfato de sodio y croscarmelosa	30
Lactosa	80
Polivinilpirrolidona y estearato de magnesio	2.92
Peso total de la capa	123

El método de la formulación anterior se lleva a cabo en tres etapas de la siguiente manera:

Etapa A. Gránulos de rosuvastatina: las etapas que se siguen para crear los gránulos de rosuvastatina son los siguientes:

- 5 1. Pasar rosuvastatina a través de un tamiz, seguido de almidón pregelatinizado, dihidrato de fosfato de hidrógeno y calcio, celulosa microcristalina y crospovidona a través del tamiz.
2. Cargar la combinación de material de la etapa 1 en un mezclador octogonal y combinar.
3. Pasar estearil fumarato de sodio a través de un tamiz, cargar en el material de la etapa 2 y combinar.

Etapa B. Gránulos de ezetimiba: las etapas que se siguen para crear los gránulos de ezetimiba son los siguientes:

- 10 1. Pasar ezetimiba y laurilsulfato de sodio a través de un tamiz y mezclar.
2. Dispersar el material de la etapa 1 en cantidad suficiente de mezcla de alcohol isopropílico y diclorometano.
3. La dispersión preparada de la etapa 2 se adsorbe sobre lactosa, se mezcla bien y se seca.
4. El adsorbido seco de la etapa 3 pasa por un tamiz y se mezcla con croscarmelosa sódica previamente pasada en un mezclador octogonal o un recipiente adecuado unido al mezclador octogonal.
- 15 5. Los materiales mezclados de la etapa 4 se granulan con solución de polivinilpirrolidona.
6. Los gránulos secos de la etapa 5 pasan a través de un tamiz y los gránulos pasados se lubrican con estearato de magnesio en un mezclador octogonal o un recipiente adecuado unido al mezclador.

Etapa C. Combinación de dos capas.

- 20 Los gránulos de rosuvastatina y los gránulos de capa de lecho de ezetimiba comprimidos en una máquina de compresión de dos capas. La tableta comprimida se recubre bajo agitación continua.

Resultados de disolución

- 25 La disolución es un método bien establecido para probar la farmacoequivalecia de dos productos. La farmacoequivalecia de las formas de dosificación de combinación fija de la presente invención se comparó con la de las combinaciones libres correspondientes. La Tabla 2 y Tabla 3 enumeran los resultados del Ejemplo descrito anteriormente y de múltiples pruebas que se realizaron entre la prueba (combinación fija) y las formas de dosificación de referencia (combinación libre).

Perfil de disolución comparativo de crestor de 20 mg y rosuvastatina cálcica a partir de 10 comprimidos de 20 mg de rosuvastatina y 10 mg de ezetimiba

Tiempo en min	Comprimidos de Crestor de 20 mg (B.No: HV373) REFERENCIA	Rosuvastatina de los comprimidos de prueba del Inventor PRUEBA	DENTRO de intervalo aceptable para ser comparado
10	96	84	SI
20	97	93	
30	97	95	
45	97	98	

Tabla 3: perfil de disolución comparativa de comprimidos de ezetrol de 10 mg y ezetimiba de rosuvastatina de 20 mg y ezetimiba de 10mg

Tiempo en min	Comprimidos de Ezetrol de 10 mg (B.No: 310688) REFERENCIA	Ezetimiba de los comprimidos de prueba del Inventor PRUEBA	DENTRO de intervalo aceptable para ser comparado
10	95	78	SI
20	95	83	
30	95	90	
45	95	95	

## 5 Resultados de estabilidad

Para probar la estabilidad de la formulación, los inventores realizaron una prueba de estabilidad de la formulación. Los siguientes son los resultados de estudios de formulaciones de estabilidad acelerada. Los comprimidos se expusieron a condiciones de estabilidad acelerada, tales como 40 ° C/75 % HR en recipientes de HDPE sin sellar (condición abierta) durante el período de dos meses. Las muestras se analizaron cada semana para determinar los productos de degradación y ensayo. Los resultados resumidos se enumeran a continuación en la Tabla 4.

10

Tabla 4: impurezas de sustancias relacionadas para rosuvastatina y 5 ezetimiba

Nombre de la impureza	Límite	3 semanas	6 semanas
		40 ° C/75 % HR	40 ° C/75 % HR
Lactona relacionada con rosuvastatina	No más de 0.5 %	0.06 %	0.16 %
Ceto impureza relacionada con rosuvastatina	No más de 0.5 %	0.15 %	0.15 %
Impureza de éter cíclico relacionado con ezetimiba	No más de 0.5 %	No Detectado	No Detectado

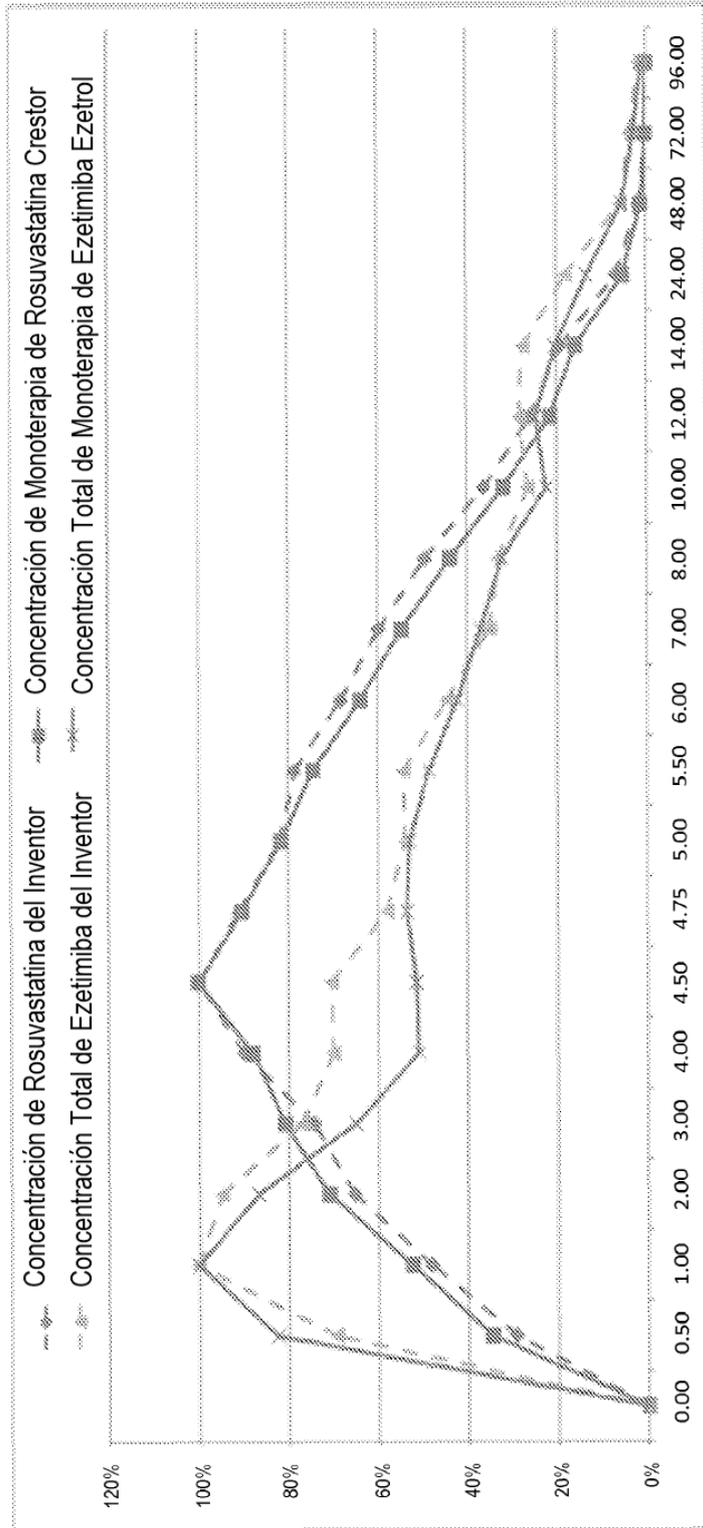
Los resultados de los estudios acelerados de estabilidad anteriores muestran el potencial de estabilización de la formulación, así como la absorción y disolución mejoradas de ezetimiba con el nuevo proceso.

En una cuarta realización, esta invención se dirige a formas de dosificación sólidas de rosuvastatina y ezetimiba preparadas de acuerdo con el método de la tercera realización.

- 5 La quinta realización de esta invención está dirigida a una formulación de comprimido de dos capas que comprende una capa sólida de rosuvastatina formulada con celulosa microcristalina, una capa sólida separada de ezetimiba formulada sin celulosa microcristalina al disolver ezetimiba y montarla sobre lactosa y aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de dicha forma de dosificación sólida para uso en el tratamiento de la hiperlipidemia, enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, aterosclerosis en un paciente que necesita dicho tratamiento. En una realización preferida, la forma de dosificación sólida se administra por vía oral al sujeto.
- 10 Si bien esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencias a realizaciones preferidas de la misma, las personas experimentadas en la técnica entenderán que se pueden realizar diversos cambios en la forma y los detalles sin apartarse del alcance de la invención abarcada por las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una forma de dosificación sólida de rosuvastatina y ezetimiba combinada en una formulación de comprimido de dos capas que comprende una capa sólida de rosuvastatina formulada con celulosa microcristalina, una capa sólida separada de ezetimiba formulada sin celulosa microcristalina al disolver ezetimiba y montarla sobre lactosa y aditivos farmacéuticamente aceptables, adecuados para la preparación de formas de dosificación sólidas de una combinación de rosuvastatina y ezetimiba.
2. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en donde la dosificación de rosuvastatina varía de 2.5 mg a 40 mg, y la ezetimiba varía de 5 mg a 20 mg.
- 10 3. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1 que comprende una capa de rosuvastatina que consiste en rosuvastatina, almidón 1-15 % en peso, fosfato dicálcico 0.5-10 % en peso, celulosa 20-90 % en peso, crospovidona 2-30 % en peso y un lubricante, como estearil fumarato de sodio, 0.1-2 % en peso y, opcionalmente, un antioxidante, como hidroxianisol butilado, 0.05-2 % en peso o un agente de dispersión, tal como Aerosil, 1-10 % en peso.
- 15 4. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 3 que comprende una capa de ezetimiba que consiste en ezetimiba, un tensioactivo, tal como laurilsulfato de sodio, 2-20 % en peso, lactosa 20-90 % en peso, un desintegrante, como croscarmelosa, 5-30 % en peso, un aglomerante, tal como polivinilpirrolidona, en peso 0.5-10 %, y estearato de magnesio 0.2-5 % en peso.
5. El método para preparar una forma de dosificación oral sólida de rosuvastatina y ezetimiba de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
- 20 a) combinar rosuvastatina cálcica con almidón pregelatinizado, dihidrato de fosfato de hidrógeno y calcio, celulosa microcristalina y crospovidona, pasar a través de un tamiz y lubricar la combinación con lubricante como estearil fumarato de sodio para crear la combinación de capas de rosuvastatina,
- b) mezclar ezetimiba con un agente humectante como lauril sulfato de sodio y dispersar el material en una cantidad suficiente de mezcla de alcohol isopropílico y diclorometano,
- c) absorber la dispersión sobre lactosa y mezclar bien,
- 25 d) secar la dispersión al aire, pasar a través de un tamiz, mezclar con croscarmelosa de sodio y combinar,
- e) granular la mezcla con solución de polivinilpirrolidona y secar para obtener los gránulos de ezetimiba,
- f) crear el comprimido de dos capas deseado comprimiendo los dos conjuntos de gránulos claramente diferentes en una máquina de compresión de dos capas, seguido de un recubrimiento de película de la forma de dosificación oral.
- 30 6. Una forma de dosificación sólida de rosuvastatina y ezetimiba de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en el tratamiento de hiperlipidemia, enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, aterosclerosis, en un paciente que necesite dicho tratamiento.



La Figura