

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 32498 B1

(51) Cl. internationale :
**A61K 9/20; A61K 31/505;
A61P 3/06**

(43) Date de publication :
03.07.2011

(21) N° Dépôt :
33550

(22) Date de Dépôt :
21.01.2011

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/IB2008/052595 27.06.2008

(71) Demandeur(s) :
**ABDI IBRAHIM ILAC SANAYI VE TICARET ANONIM SIRKETI, Hosdere Mevkii Tunc
Cad. No.3, Abdi Ibrahim Ilac Hadimkoy, Bahcesehir 34555 Istanbul (TR)**

(72) Inventeur(s) :
FARSHI, Farhad Sayyad ; AVCI, Recep ; APARI, Serdar

(74) Mandataire :
SABA & CO

(54) Titre : **COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DE ROSUVASTATINE CALCIUM**

(57) Abrégé : L'invention concerne des compositions pharmaceutiques de rosuvastatine ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, notamment le sel de calcium avec du carbonate de sodium anhydre qui a des effets sur les profils de dissolution dans un milieu HCl 0,1 N, à condition que l'utilisation de carbonate de sodium anhydre ait lieu dans la plage allant d'environ 0,5 % à environ 2 % en poids.

ABREGE

L'invention concerne des compositions pharmaceutiques de rosuvastatine ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, notamment le sel de calcium avec du carbonate de sodium anhydre qui a des effets sur les profils de dissolution dans un milieu HCl 0,1 N, à condition que l'utilisation de carbonate de sodium anhydre ait lieu dans la plage allant d'environ 0,5 % à environ 2 % en poids.

(DOUZE PAGES)

**ABDI IBRAHIM ILAC SANAYI VE TICARET ANONIM SIRKETI
P.P. SABA & CO., Casablanca**

01 JUL 2011

WO 2009/156796

PCT/IB2008/052595

Description

32498

COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DE ROSUVASTATINE
CALCIUM

- 5 [1] La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques de rosuvastatine ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, notamment le sel de calcium avec des carbonates-bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou un mélange de ceux-ci qui ont des effets sur les profils de dissolution dans un milieu HCl 0.1 N, à condition que l'utilisation du carbonate de sodium anhydre ait lieu dans la plage allant d'environ 0.5% à environ 2% en poids de la composition pharmaceutique ou selon un rapport molaire dans la plage allant d'environ 1 : 0.43-1.75 (La rosuvastatine ou ses sels pharmaceutiquement acceptables : les carbonates-bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou un mélange de ceux-ci). La composition pharmaceutique est de préférence une forme posologique orale. 10 La forme posologique orale est de préférence un comprimé mais celle-ci pourrait être une autre forme posologique orale telle une capsule, un pellet, un mini-comprimé etc. 15

Art antérieur

- [2]
- 20 [3] Le EP 521471, qui est un brevet de base concernant la rosuvastatine, établit la rosuvastatine en tant qu'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase.
- [4] Dans le brevet EP 0547000, on décrit des formulations d'inhibiteurs de l'HMG-CoA avec des substances alcalines comprenant le carbonate de sodium et/ou le carbonate de calcium dans la plage allant de 0.1% à 60%. 25 Cependant, le EP 0547000 ne relève pas d'effets du pourcentage ou du rapport molaire des substances alcalines dans les formulations de rosuvastatine sur les profils de dissolution dans un environnement au HCl 0.1N. Le EP 0547000 relève uniquement des effets sur la stabilité et l'absorption intestinale.
- 30 [5] Dans le brevet EP 1223918, dans les compositions pharmaceutiques de rosuvastatine, une protection est assurée moyennant l'utilisation d'un sel de phosphate tribasique, où le cation est multivalent. En réalité, les raisons pour lesquelles on utilise le sel de phosphate tribasique avec des profils de dissolution du cation multivalent dans l'environnement au HCl 0.1N 35 différent des raisons d'utilisation d'autres agents alcalinisants. D'où, pour fournir une bioéquivalence, si des médicaments génériques emploient un agent alcalinisant au lieu d'un sel de phosphate tribasique avec un cation multivalent, les profils de dissolution souhaités ne peuvent pas être atteints dans un environnement au HCL 0.1 N et, par conséquent, la bioéquivalence n'est pas achevée. D'après les informations du DailyMed web site, dans les 40 formulations de comprimés Crestor® de 5, 10, 20 et 40 mg, le phosphate de

calcium tribasique est utilisé comme un sel de phosphate tribasique avec un cation multivalent.

- 5 [6] Le EP 1905424 révèle que le pourcentage d'agent alcalinisant comprenant le carbonate de sodium peut varier d'environ 1 à environ 50 en poids de la composition. Le EP 1905424 ne révèle pas d'effet des agents alcalinisants sur les profils de dissolution et ne souligne aucun pourcentage ni rapport molaire pour réaliser une dissolution critique dans un environnement au HCl 0.1N. Le carbonate de sodium pourrait être utilisé per se pour la stabilisation comme expliqué dans ce brevet, toutefois il a des effets importants sur les profils de dissolution dans l'environnement au HCl 0.1N d'après notre invention.
- 10 [7] Dans la demande de brevet WO 2008/062476, le carbonate de sodium est utilisé comme un sel inorganique à cation monovalent dans les formulations de rosuvastatine. Toutefois, il n'y a aucune mention concernant les effets de l'utilisation du carbonate de sodium sur les profils de dissolution dans un environnement au HCl 0.1N. La revendication 7 stipule l'utilisation du sel inorganique à cation monovalent dans la plage allant de 0.01% à 10% en poids de la composition sans relever d'effets du carbonate de sodium sur le profil de dissolution.
- 15

20 Description détaillée de l'invention

- 25 [8] En général, l'environnement de dissolution est maintenu par les médicaments génériques comme un milieu citrate au pH 6.6 qui réalise une bioéquivalence vu que la FDA (Food and Drug Administration) énonce que l'environnement de dissolution du rosuvastatine calcium a un pH 6.6 in vitro (Dissolution Methods of Drug Products). En utilisant des carbonates-bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou un mélange de ces derniers selon tout pourcentage dans la composition pharmaceutique de rosuvastatine ou selon tout rapport molaire avec la rosuvastatine, les profils de dissolution des comprimés de référence et des comprimés d'essai sont les mêmes ou identiques dans un environnement au pH 6.6. En d'autres termes, dans un environnement au pH 6.6, les carbonates-bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou un mélange de ces derniers selon tout pourcentage dans la composition pharmaceutique de rosuvastatine ou selon tout rapport molaire avec la rosuvastatine n'ont aucun effet sur les profils de dissolution et les profils de dissolution ne dépendent pas de la quantité de carbonate ou de bicarbonate de métal alcalin ou alcalino-terreux. Dans les formulations du comprimé de rosuvastatine, le maintien de ce résultat ne suffit pas pour effectuer des études de bioéquivalence et pour réaliser la bioéquivalence puisque le comprimé de référence se dissout dès son introduction dans l'estomac. En d'autres termes, après l'administration, la forme posologique solide orale est libérée au contact de l'environnement stomacal avant l'absorption. D'où, il est important de tenir compte de la dissolution dans un environnement au HCl 0.1N. Le milieu de l'estomac contient du HCl 0.1N et
- 30
- 35
- 40

les profils de dissolution du produit générique doivent se superposer aux profils de dissolution du produit de référence dans l'environnement au HCl 0.1N. Ainsi, la superposition des profils de dissolution dans un environnement au pH 6.6 seule ne suffit pas. Conformément à cette invention, le produit d'essai devrait très probablement être bioéquivalent au produit de référence de la marque de commerce Crestor®.

- [9] Dans cette demande, nous avons imprévisiblement et étonnamment découvert qu'un rapport molaire spécial entre la rosuvastatine et les carbonates-bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou un mélange de ces derniers produit un profil de dissolution avec un facteur de similarité supérieur à 50 dans des milieux de dissolution au HCl 0.1 N par comparaison à Crestor®. Le rapport molaire varie dans la plage de 1 : 0.43-1.75 (La rosuvastatine ou ses sels pharmaceutiquement acceptables : carbonate-bicarbonate de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou un mélange de ces derniers). Les métaux alcalins sont sélectionnés parmi Na ou K et les métaux alcalino-terreux sont sélectionnés parmi Mg ou Ca mais sans s'y limiter. Le carbonate de sodium anhydre est préféré.
- [10] Un autre aspect de cette invention concerne les effets des carbonates-bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou d'un mélange de ces derniers, qui sont utilisés dans une plage spécifique, sur les profils de dissolution du rosuvastatine calcium dans le milieu au HCl 0.1 N. Conformément à cette invention, dans un milieu au HCl 0.1N, les profils de dissolution des comprimés de rosuvastatine calcium comprenant des carbonates-bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou un mélange de ces derniers, qui sont utilisés dans une plage spécifique en fonction du poids de la composition pharmaceutique, sont les mêmes que ceux des comprimés de référence qui sont vendus sur le marché sous la marque de commerce Crestor®. Pour la superposition des profils de dissolution du comprimé de référence et du comprimé d'essai dans le milieu au HCl 0.1 N, les carbonates-bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou un mélange de ces derniers sont utilisés dans la plage allant d'environ 0.5% à 2%, de préférence d'environ 0.6% à 1.4% en poids du comprimé.
- [11] Dans un autre aspect, l'invention concerne une composition pharmaceutique qui contient au moins un excipient pharmaceutiquement approprié. L'excipient pourrait être une charge, un agent de désintégration ou un lubrifiant ou un autre excipient approprié ou un mélange de ces derniers.
- [12] Dans un autre aspect aussi, cette invention concerne une composition pharmaceutique comprenant la rosuvastatine ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, y compris les carbonates-bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou un mélange de ces derniers, qui se caractérise par le fait que les carbonates-bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou un mélange de ces derniers sont utilisés dans la plage allant de 0.5% à 2% en poids de la composition pharmaceutique et que le principe actif affiche un

profil de dissolution in vitro dans l'environnement au HCl 0.1N avec un facteur de similarité (f_2) d'au moins 50 à 100 par comparaison au profil de dissolution du produit de référence.

5 [13] Le facteur de similarité f_2 est une mesure de la similarité moyennant une comparaison point par point comme montré dans l'équation 1.

[14]

$$f_2 = 50 * \log \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2}}$$

(Equation 1)

[15] n : désigne les points d'échantillonnage dans le temps

10 [16] R_t : est la quantité de médicament libéré d'un lot de *référence* au moment t

[17] T_t : est la quantité de médicament libéré d'un lot d'*essai* au moment t .

[18] En général, les valeurs f_2 supérieures à 50 assure une même performance du produit de référence et du produit d'essai.

15 [19] La composition pharmaceutique est de préférence une formulation posologique orale comme un comprimé, une capsule, un pellet, un mini-comprimé etc. Une formulation posologique orale spécialement préférée est un comprimé.

20 [20] L'utilisation des carbonates-bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou d'un mélange de ces derniers dans la plage allant d'environ 0.5% à environ 2% en poids de la composition et/ou selon un rapport molaire allant de 1 : 0.43-1.75 (La rosuvastatine ou ses sels pharmaceutiquement acceptables : carbonates-bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou un mélange de ces derniers) ne produit pas d'impuretés comme les lactones.

25 [21] Nous avons imprévisiblement et étonnamment découvert qu'en utilisant des carbonates-bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou un mélange de ces derniers dans les formulations de comprimés du rosuvastatine calcium dans la plage allant d'environ 0.5% à environ 2% en poids du comprimé, de préférence d'environ 0.6 % à environ 1.4% et/ou
30 selon un rapport molaire allant de 1 : 0.43-1.75 (la rosuvastatine ou ses sels pharmaceutiquement acceptables : carbonates-bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou un mélange de ces derniers), les profils de dissolution dans l'environnement au HCl 0.1N sont presque identiques à ceux du comprimé de référence connu par Crestor®. Dans les formulations
35 de rosuvastatine calcium, les effets d'utilisation des carbonates-bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou d'un mélange de ces derniers dans les plages spécifiques susmentionnées et leurs effets sur les profils de dissolution dans un environnement au HCl 0.1 N sont des résultats imprévus,

car ils ne sont pas connus dans l'art antérieur et que l'on sait seulement que l'utilisation de carbonates-bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou d'un mélange de ceux-ci dans les formulations de rosuvastatine empêche la formation d'impuretés comme un lactone.

- 5 [22] Tout procédé de dissolution approprié peut être appliqué pour atteindre les profils de dissolution. Dans cette invention, le procédé USP 1 (panier) est préférablement utilisé. Cependant, le procédé USP 1 (panier) n'est pas exhaustif et d'autres procédés éligibles comme, mais sans s'y limiter, le procédé USP II (palette) pourraient être envisagés.
- 10 [23] La composition pharmaceutique est préférablement préparée sous la forme d'un comprimé qui affiche un profil de dissolution inférieur ou égal à 85% de la quantité totale de rosuvastatine calcium libérée en 30 minutes après la combinaison d'un comprimé avec 900 ml d'un milieu de dissolution à $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ par un procédé USP 1 (panier) et avec une vitesse de panier de 100 rpm.
- 15 [24] La composition pharmaceutique a un profil de dissolution du rosuvastatine calcium dans la plage de 15% à 25% en 5 minutes, de 40% à 50% en 10 minutes, de 60% à 70% en 15 minutes, de 70% à 80% en 20 minutes, de 80% à 90% en 30 minutes, de 85% à 95% en 45 minutes et de 90 à 100% en 60 minutes après l'association de 900 ml d'un milieu de dissolution à $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, par le procédé USP 1 (panier) et avec une vitesse de panier de 100 rpm.
- 20 [25] Les carbonates de métaux alcalins sont de préférence, mais sans s'y limiter, Na_2CO_3 ou K_2CO_3 . Dans cette invention, le carbonate de sodium anhydre est préférablement employé. Les métaux alcalino-terreux sont de préférence, mais sans s'y limiter, CaCO_3 ou MgCO_3 .
- 25 [26] **Exemple 1**
- [27] Le comprimé d'essai de rosuvastatine calcium comprenant le carbonate de sodium anhydre selon le rapport molaire de 1 : 1.17 (Rosuvastatine calcium : carbonate de sodium anhydre) est libéré dans un environnement au HCl 0.1N dans des conditions de 900 ml d'un milieu de dissolution à $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, procédé USP 1 (panier), vitesse de panier 100 rpm où le comprimé affiche un profil de dissolution (Figure 1 et Tableau 1). Dans les conditions mentionnées, la valeur f2 est 57.9. En même temps, le carbonate de sodium anhydre est 1.34 % en poids du comprimé.
- 30
- 35

[Tableau 1]

[Tableau]

Tableau 1 : Comparaison des comprimés d'essai et de référence (le rapport molaire est 1:1.17 à titre de rosuvastatine calcium : carbonate de sodium anhydre)

40

Temps (minutes)	Dissous%	
	Comprimé pelliculé Crestor® 40 mg (Référence)	Comprimé pelliculé de rosuvastatine calcium 40 mg (Essai)
5	18.1	17.0
10	41.6	47.9
15	55.1	64.5
20	64.1	73.7
30	75.9	83.8
45	85.2	90.8
60	89.8	93.9

[28] Exemple 2

[29] Le comprimé d'essai de rosuvastatine calcium comprenant le carbonate de sodium anhydre selon le rapport molaire de 1 : 1.75 (Rosuvastatine calcium : carbonate de sodium anhydre) est libéré dans un environnement au HCl 0.1N dans des conditions de 900 ml d'un milieu de dissolution à 37°C ± 0.5°C, procédé USP 1 (panier), vitesse de panier 100 rpm où le comprimé affiche un profil de dissolution (Figure 1 et Tableau 1). En même temps, le carbonate de sodium anhydre a une teneur de 2% en poids du comprimé (Figure 2 et Tableau 2). Dans les conditions mentionnées, la valeur f2 est 59.1.

10 [Tableau 2]

[Tableau]

Tableau 2 : Comparaison des comprimés d'essai et de référence (le rapport molaire est 1:1.75 à titre de rosuvastatine calcium : carbonate de sodium anhydre)

Temps (minutes)	Dissous%	
	Comprimé pelliculé Crestor® 40 mg (Référence)	Comprimé pelliculé de rosuvastatine calcium 40 mg (Essai)
5	18.1	18
10	41.6	47.5
15	55.1	63.7
20	64.1	73.9
30	75.9	84.4
45	85.2	91.1
60	89.8	93.9

15 [30] Exemple 3

[31] Le comprimé d'essai de rosuvastatine calcium comprenant le carbonate de sodium anhydre selon le rapport molaire de 1 : 2.35 (Rosuvastatine calcium : carbonate de sodium anhydre) est libéré dans un environnement au HCl 0.1N dans des conditions de 900 ml d'un milieu de dissolution à 37°C ± 0.5°C, procédé USP 1 (panier), vitesse de panier 100 rpm où le comprimé affiche un profil de dissolution (Figure 1 et Tableau 1). En même temps, le carbonate de

20

sodium anhydre a une teneur de 2.65% en poids du comprimé (Figure 3 et Tableau 3). Dans les conditions mentionnées, la valeur f2 est 45.7.

[Tableau 3]

[Tableau]

5 **Tableau 3 : Comparaison des comprimés d'essai et de référence (le rapport molaire est 1:2.35 à titre de rosuvastatine calcium : carbonate de sodium anhydre)**

Temps (minutes)	Dissous%	
	Comprimé pelliculé Crestor® 40 mg (Référence)	Comprimé pelliculé de rosuvastatine calcium 40 mg (Essai)
5	18.1	17.4
10	41.6	50.9
15	55.1	73.6
20	64.1	81.9
30	75.9	89.5
45	85.2	93.2
60	89.8	95.8

[32] **Exemple 4**

10 [33] Le comprimé d'essai de rosuvastatine calcium comprenant le carbonate de sodium anhydre selon le rapport molaire de 1 : 4.71 (Rosuvastatine calcium : carbonate de sodium anhydre) est libéré dans un environnement au HCl 0.1N dans des conditions de 900 ml d'un milieu de dissolution à 37°C ± 0.5°C, procédé USP 1 (panier), vitesse de panier 100 rpm où le comprimé affiche un profil de dissolution (Figure 4 et Tableau 4). En même temps, le carbonate de sodium anhydre a une teneur de 5.16% en poids du comprimé. Dans les conditions mentionnées, la valeur f2 est 22.1.

[Tableau 4]

[Tableau]

20 **Tableau 4 : Comparaison des comprimés d'essai et de référence (le rapport molaire est 1:4.71 à titre de rosuvastatine calcium : carbonate de sodium anhydre)**

Temps (minutes)	Dissous%	
	Comprimé pelliculé Crestor® 40 mg (Référence)	Comprimé pelliculé de rosuvastatine calcium 40 mg (Essai)
5	18.1	80.6
10	41.6	90.3
15	55.1	93.1
20	64.1	94.5
30	75.9	95.4
45	85.2	95.6
60	89.8	95.6

Revendications

- 5 [1] Une composition pharmaceutique comprenant la rosuvastatine ou ses sels pharmaceutiquement acceptables et des carbonates-bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou un mélange de ces derniers, qui se caractérise par le fait que les carbonates-bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou un mélange de ces derniers et la rosuvastatine ou ses sels pharmaceutiquement acceptables existent selon un rapport molaire dans la plage allant de 1 : 0.43-1.75 (Rosuvastatine ou ses sels pharmaceutiquement acceptables : carbonates-bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou un mélange de ces derniers) pour fournir un profil de dissolution avec un facteur de similarité (f_2) d'au moins 50 à 100 dans un environnement de dissolution au HCl 0.1 N par comparaison au profil de dissolution du produit de référence (Crestor®).
- 10 [2] Comme revendiqué dans la revendication 1, les métaux alcalino-terreux des carbonates ou des bicarbonates sont sélectionnés parmi Na ou K.
- [3] Comme revendiqué dans la revendication 1, les métaux alcalins des carbonates ou des bicarbonates sont sélectionnés parmi Mg ou Ca.
- 20 [4] Comme revendiqué dans la revendication 2, les carbonates de métaux alcalins sont le Na_2CO_3 anhydre ou le K_2CO_3 anhydre ou un mélange de ces derniers.
- [5] Comme revendiqué dans la revendication 3, les carbonates de métaux alcalino-terreux sont le CaCO_3 ou le MgCO_3 ou un mélange de ces derniers.
- 25 [6] Comme revendiqué dans la revendication 1, la composition pharmaceutique est une forme posologique orale.
- [7] Comme revendiqué dans la revendication 6, la forme posologique orale est un comprimé.
- 30 [8] Comme revendiqué dans la revendication 1, la composition pharmaceutique affiche un profil de dissolution inférieur ou égal à 85% de la quantité totale du rosuvastatine calcium qui est libéré en 30 minutes après la combinaison du comprimé avec 900 ml d'un milieu de dissolution à $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ par le procédé USP 1 (panier) et avec une vitesse de panier de 100 rpm.
- 35 [9] Comme revendiqué dans la revendication 1, la composition pharmaceutique a un profil de dissolution du rosuvastatine calcium libéré dans la plage de 15% à 25% en 5 minutes, de 40% à 50% en 10 minutes, de 60% à 70% en 15 minutes, de 70% à 80% en 20 minutes, de 80% à 90% en 30 minutes, de 85% à 95% en 45 minutes et de 90 à 100% en 60 minutes après l'association de 900 ml d'un milieu de dissolution à $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$, par le procédé USP 1 (panier) et une vitesse de panier de 100 rpm.
- 40 [10] Une composition pharmaceutique comprenant la rosuvastatine ou ses sels pharmaceutiquement acceptables et des carbonates-bicarbonates de métaux

WO 2009/156796

PCT/IB2008/052595

5 alcalins ou alcalino-terreux ou un mélange de ces derniers, qui se caractérise par le fait que le carbonate-bicarbonate de métaux alcalins ou alcalino-terreux ou un mélange de ces derniers est utilisé dans la plage de 0.5% à 2% en poids de la composition pharmaceutique pour fournir un profil de dissolution avec un facteur de similarité (f2) d'au moins 50 à 100 dans un environnement de dissolution au HCl 0.1 N par comparaison au profil de dissolution du produit référence (Crestor®).

[11] Comme revendiqué dans la revendication 10, la composition pharmaceutique est une forme posologique orale.

10 [12] Comme revendiqué dans la revendication 11, la forme posologique orale est un comprimé.

[13] Comme revendiqué dans la revendication 10, la composition pharmaceutique affiche un profil de dissolution inférieur ou égal à 85% de la quantité totale de rosuvastatine calcium libéré en 30 minutes après la combinaison du comprimé avec 900 ml d'un milieu de dissolution à $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ par le procédé USP 1 (panier) et avec une vitesse de panier de 100 rpm.

15 [14] Comme revendiqué dans la revendication 10, la composition pharmaceutique affiche un profil de dissolution du rosuvastatine calcium libéré dans la plage de 15% à 25% en 5 minutes, de 40% à 50% en 10 minutes, de 60% à 70% en 20 minutes, de 70% à 80% en 20 minutes, de 80% à 90% en 30 minutes, de 85% à 95% en 45 minutes et de 90 à 100% en 60 minutes après l'association de 900 ml d'un milieu de dissolution à $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5\pm\text{C}$ par le procédé USP 1 (panier) et avec une vitesse de panier de 100 rpm.

25 **Nombre de lignes : 450**

30

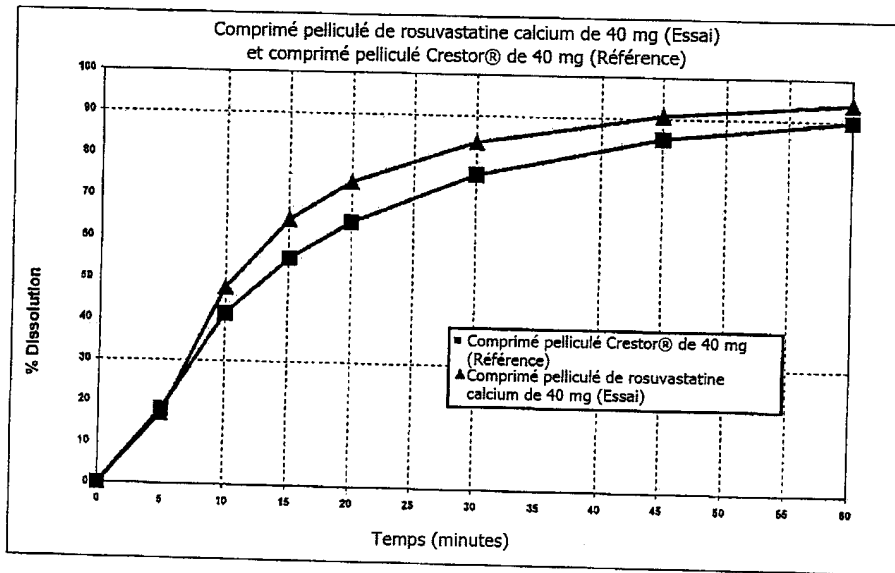
35

9

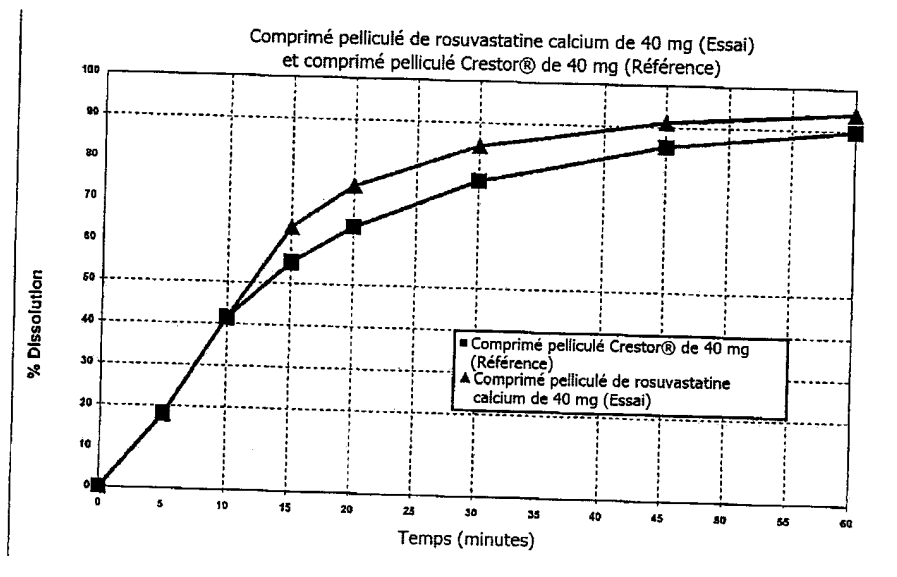
11

1/2

[Fig. 1]

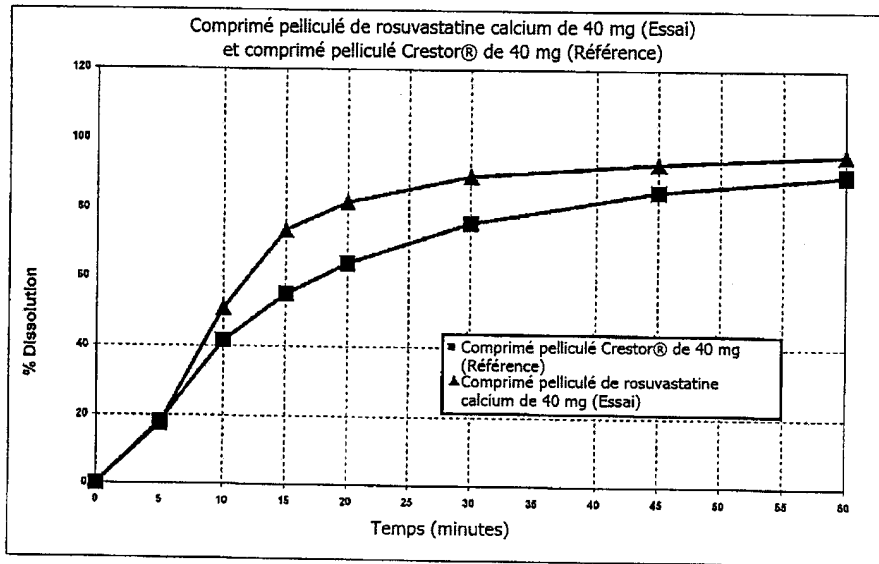


[Fig. 2]



2/2

[Fig. 3]



[Fig. 4]

