

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 27289 A1

(51) Cl. internationale :
**A61K 31/22; A61K 31/35;
A61K 47/08; A61K 31/397;
A61K 31/40; A61K 31/365**

(43) Date de publication :
01.04.2005

(21) N° Dépôt :
28095

(22) Date de Dépôt :
11.02.2005

(30) Données de Priorité :
26.07.2002 US 60/398,691

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2003/022889 22.07.2003

(71) Demandeur(s) :
• **MERCK SHARP & DOHME LIMITED, HERTFORD ROAD, HODDESDON, HERTFORDSHIRE EN11 9BU (GB)**
• **SCHERING CORPORATION, 2000 GALLOPING HILL ROAD, KENILWORTH NJ 07033-0530 (US)**

(72) Inventeur(s) :
SAKLATVALA, Robert ; CHO, Wing-Kee, Philip ; FITZPATRICK, Shaun ; SEILER, Christian ; MOORE, William, D. ; PETTS, Catherine, R.

(74) Mandataire :
CABINET CHARDY

(54) Titre : **COMPOSITION COMPRENANT UN INHIBITEUR DE L'ABSORPTION DU CHOLESTEROL, UN INHIBITEUR DE LA HMG-COA REDUCTASE ET UN AGENT STABILISANT.**

(57) Abrégé : La présente invention fournit une composition pharmaceutique composée d'un inhibiteur de l'absorption du cholestérol et d'un inhibiteur de la HMG-CoA réductase, un ou plusieurs antioxydants, de la cellulose microcristalline, de l'hydroxypropyl-méthylcellulose, du stéarate de magnésium et du lactose. Il n'est pas nécessaire que la composition contienne de l'acide ascorbique pour obtenir une stabilité souhaitable.

ABREGE

La présente invention fournit une composition pharmaceutique composée d'un inhibiteur de l'absorption du cholestérol et d'un inhibiteur de la HMG-CoA réductase, un ou plusieurs antioxydants, de la cellulose microcristalline, de l'hydroxypropyl-méthylcellulose, du stéarate de magnésium et du lactose. Il n'est pas nécessaire que la composition contienne de l'acide ascorbique pour obtenir une stabilité souhaitable.

COMPOSITION COMPRENANT UN INHIBITEUR DE L'ABSORPTION DU
CHOLESTEROL, UN INHIBITEUR DE LA HMG-COA REDUCTASE ET UN
AGENT STABILISANT

5 ARRIERE-PLAN DE L'INVENTION

La présente invention concerne une composition pharmaceutique pour une composition en vrac et des unités de dosage orales composée de la combinaison d'un inhibiteur de 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase, en particulier de la simvastatine, avec un inhibiteur de l'absorption du cholestérol, en
10 particulier de l'ézétimibe, ou des sels pharmaceutiquement acceptables, solvates ou esters de ces composés, qui est utile pour la gestion des lipides et pour prévenir et traiter les maladies athérosclérotiques et les affections et événements de maladie associés.

Il est clair depuis plusieurs dizaines d'années qu'un cholestérol sanguin élevé
15 est un facteur de risque majeur pour la maladie cardiaque coronarienne (MCC) et de nombreuses études ont révélé que le risque des événements de MCC pouvait être réduit par une thérapie diminuant les lipides. Avant 1987, l'artillerie pour diminuer les lipides était essentiellement limitée à un régime faible en graisses saturées et en cholestérol, aux séquestrants de l'acide biliaire (cholestyramine et colestipol), à
20 l'acide nicotinique (niacine), aux fibrates et au probucol. Malheureusement, tous ces traitements ont une efficacité ou une tolérabilité limitée ou les deux. Des réductions considérables du cholestérol LDL (lipoprotéines à faible densité) accompagnées par des augmentations du cholestérol HDL (lipoprotéines à haute densité) pouvaient être obtenues par l'association d'un régime de réduction des lipides et un séquestrant de
25 l'acide biliaire, avec ou sans l'addition d'acide nicotinique. Cependant, cette thérapie n'est pas facile à administrer ou tolérer et était donc souvent infructueuse sauf dans des cliniques spécialisées dans les lipides. Les fibrates produisent une réduction modérée du cholestérol LDL accompagnée par une augmentation du cholestérol HDL et une réduction considérable des triglycérides, et du fait qu'ils sont bien tolérés ces
30 médicaments ont été plus largement utilisés. Le probucol produit seulement une faible réduction du cholestérol LDL et réduit aussi le cholestérol HDL, ce qui, du fait de la forte relation inverse entre le niveau du cholestérol HDL et le risque de MCC, est généralement considéré comme non souhaitable. Avec l'introduction de la lovastatine, premier inhibiteur de la HMG-CoA réductase à pouvoir être prescrit en 1987, pour la

première fois les médecins pouvaient obtenir des réductions importantes du cholestérol plasmatique avec très peu d'effets secondaires.

Des études récentes ont démontré sans équivoque que les lovastatine, simvastatine et pravastatine, toutes membres de la classe des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, ralentissaient la progression des lésions athérosclérotiques dans les artères coronaires et la carotide. Il a aussi été montré que la simvastatine et la pravastatine réduisaient le risque d'événements de maladie cardiaque coronarienne, et dans le cas de la simvastatine une réduction très significative du risque de mort coronarienne et de mortalité totale a été démontrée par l'étude Scandinavian Simvastatin Survival Study. Cette étude fournissait aussi les preuves d'une réduction des événements cérébrovasculaires.

Malgré la réduction considérable du risque de morbidité coronarienne et de mortalité obtenue par la simvastatine, le risque est toujours important chez les patients traités. Par exemple, dans la Scandinavian Simvastatin Survival Study, malgré la réduction de 42 % du risque de mort coronarienne, 5 % des patients traités sont morts de leur maladie au cours de cette étude de 5 ans. Une réduction supplémentaire du risque est clairement nécessaire.

Certaines azétidinones hydroxy-substituées telles que l'ézétimibe (décrit dans le brevet U.S. No. 5 767 115 et Re. 37721) sont connues comme étant utiles comme agents hypocholestérolémiants dans le traitement et la prévention de l'athérosclérose. Les esters de cholestéryle sont un composant majeur des lésions athérosclérotiques et la forme de stockage principale du cholestérol dans les cellules des parois artérielles. La formation des esters de cholestéryle est aussi une étape clé dans l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire. Ainsi, il est probable que l'inhibition de la formation des esters de cholestéryle et la réduction du cholestérol sérique inhibent la progression de la formation de lésions athérosclérotiques, réduisent l'accumulation des esters de cholestéryle dans la paroi artérielle, et bloquent l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire.

Une réduction supplémentaire du risque peut être obtenue avec une thérapie de combinaison comprenant un inhibiteur de la HMG-CoA réductase tel que la simvastatine avec un inhibiteur de l'absorption du cholestérol tel que l'ézétimibe pour fournir une gestion des lipides, et pour traiter ou réduire le risque de maladie athérosclérotique ; l'usage combiné de ces deux agents actifs est décrit dans le Brevet U.S. No. 5 846 966. Puisque l'ézétimibe peut être donné par voie orale une fois par

jour, comme les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase tels que la simvastatine, il serait avantageux de combiner les deux agents actifs en une seule dose unitaire pharmaceutique pouvant être administrée par voie orale telle qu'un comprimé en utilisant une composition qui est stable et minimise la dégradation des agents actifs.

5 La présente invention répond à ce besoin en fournissant une nouvelle formulation pour une composition pharmaceutique en vrac et pour des doses unitaires pharmaceutiques orales composées de simvastatine et d'ézétimibe qui peuvent être produites dans un processus robuste qui fournit un produit fini de haute qualité avec un minimum de sous-produits de dégradation non voulus et une stabilité au stockage
10 souhaitable.

RESUME DE L'INVENTION

La présente invention fournit une nouvelle composition pharmaceutique composée d'un inhibiteur de l'absorption du cholestérol et d'un inhibiteur de la
15 HMG-CoA réductase ayant une stabilité souhaitable mais qui ne nécessite pas la présence d'acide ascorbique, et qui ne nécessite pas non plus la présence d'amidon pré-gélatinisé.

Plus particulièrement, la présente invention fournit une composition pharmaceutique composée de 1 % à 20 % en poids d'un inhibiteur de l'absorption du
20 cholestérol tel que l'ézétimibe ; de 1 % à 80 % en poids d'un inhibiteur de la HMG-CoA réductase tel que la simvastatine ; et de 0,01 % à 2 % en poids d'un agent stabilisant tel que le BHA. Elle comprend en outre de 1 % à 80 % en poids de cellulose microcristalline ; de 0,5 % à 10 % en poids d'hydroxypropyl-méthylcellulose ; de 0,1 % à 4 % en poids de stéarate de magnésium ; et de 25 % à
25 70 % en poids de lactose. La composition peut aussi comprendre facultativement un ou plusieurs ingrédients choisis parmi les croscarmellose sodique, acide citrique, acide ascorbique et gallate de propyle. Bien que la composition puisse comprendre de l'acide ascorbique, il n'est pas nécessaire d'inclure de l'acide ascorbique pour obtenir les résultats souhaitables. De même, bien que la composition puisse comprendre de
30 l'amidon pré-gélatinisé, il n'est pas nécessaire que la composition comprenne de l'amidon pré-gélatinisé pour obtenir les résultats souhaitables. La composition peut être préparée en vrac et est adaptée pour être formée en doses unitaires individuelles orales, telles que des comprimés, qui sont utiles pour traiter les affections vasculaires

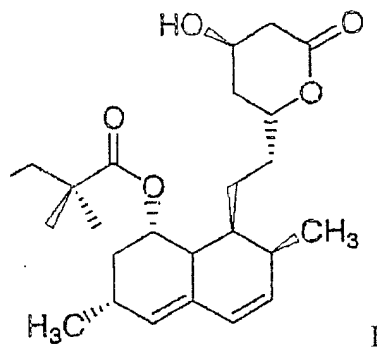
telles que l'hyperlipidémie y compris l'hypercholestérolémie et traiter et prévenir la maladie athérosclérotique et les événements tels que l'infarctus du myocarde.

Un autre aspect de la présente invention est une composition pharmaceutique composée de 1 à 20 % en poids d'un inhibiteur de l'absorption du cholestérol tel que l'ézétimibe ; de 1 à 80 % en poids d'au moins un inhibiteur de la HMG-CoA réductase ; et de 0,005 à 10 % en poids d'au moins un agent stabilisant. Les aspects supplémentaires seront évidents d'après la description détaillée suivante.

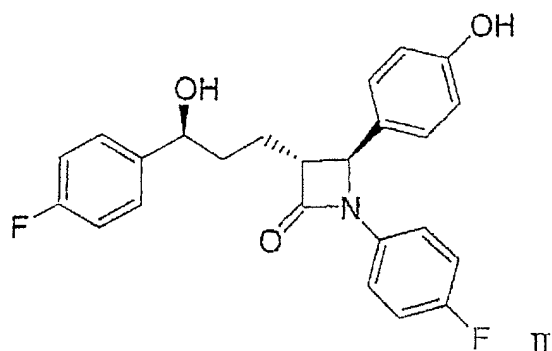
DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

La présente invention concerne des compositions d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase et d'inhibiteurs de l'absorption du cholestérol. Plus particulièrement, l'inhibiteur de la HMG-CoA réductase est une statine, y compris, par exemple, les simvastatine, lovastatine, atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, cerivastatine, pitavastatine et rosuvastatine. L'inhibiteur de l'absorption du cholestérol peut être choisi parmi l'un quelconque de ceux décrits dans les brevets U.S. Nos. RE 37 721 ; 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 et la demande de brevet U.S. No. 10/166 942 déposée le 11 juin 2002, qui sont incorporés ici à titre de référence. Les méthodes de fabrication de tels composés sont aussi décrites dans ces brevets. Spécifiquement, la présente invention concerne des compositions de simvastatine et d'ézétimibe.

La simvastatine est vendue dans le monde entier, et est vendue aux U.S.A. sous le nom de marque ZOCOR ®. Des méthodes pour la fabriquer sont décrites dans les brevets U.S. No. 4 444 784 ; 4 916 239 ; 4 820 850 ; parmi d'autres publications de brevets et d'ouvrages. La simvastatine est représentée ci-dessous par la formule développée I :



L'ézétimibe est maintenant vendu aux U.S.A. sous le nom de marque ZETIA®. La composition de ZETIA® contient de l'ézétimibe comme seul ingrédient actif. Des méthodes de fabrication de l'ézétimibe sont décrites dans les brevets U.S. No. 5 631 365 ; Re. 37721 ; 5 846 966 ; 5 767 115 ; 6 207 822 ; la demande U.S. No. 10/105 710 déposée le 25 mars 2002 et PCT No. 93/02048. L'ézétimibe est représenté ci-dessous par la formule développée II, et peut être sous une forme anhydre ou hydratée :



En plus des agents actifs d'inhibiteur de la HMG-CoA réductase et d'inhibiteur de l'absorption du cholestérol, en particulier la simvastatine et l'ézétimibe, la présente composition pharmaceutique orale peut contenir un ou plusieurs ingrédients choisis parmi les cellulose microcristalline, hydroxypropyl-méthylcellulose (HPMC), stéarate de magnésium, lactose et povidone (PVP). La composition est aussi composée d'un ou plusieurs agents stabilisants comprenant des agents antioxydants tels que par exemple, les hydroxyanisols butylés (BHA), 2,6-di-tert-butyl-4-méthylphénol (BHT), gallate de propyle, acide ascorbique, acide citrique, édétate disodique et métabisulfite de calcium, avec le BHA, le gallate de propyle et les combinaisons de ceux-là étant préférés, et une combinaison de BHA avec du gallate de propyle étant la plus préférée. Facultativement, un ou plusieurs ingrédients choisis parmi les croscarmellose sodique (CCNa), acide citrique, acide lactique, acide malique, acide succinique, acide tartrique et acide éthylène-diamine-tétra-acétique (EDTA) et les sels de ceux-là peuvent aussi être inclus dans la composition. En particulier, bien que l'acide ascorbique puisse être inclus dans la composition, la composition ne nécessite pas la présence d'acide ascorbique comme composant pour obtenir de bons résultats. De même, la composition ne nécessite pas la présence d'amidon pré-gélatinisé comme composant pour obtenir de bons résultats, bien que de l'amidon pré-gélatinisé puisse être inclus dans la composition si on le souhaite.

Lorsque le terme « acide ascorbique » est utilisé ici, il est censé comprendre les formes d'acide libre ainsi que les formes de sel de celui-ci, tel que l'ascorbate de sodium.

On sait que l'acide ascorbique a tendance à décolorer les compositions, pharmaceutiques et autres, lorsque c'est un composant. Lorsqu'il est utilisé dans les comprimés pharmaceutiques, cet effet décolorant peut nécessiter l'utilisation d'un revêtement sur le comprimé pour masquer la décoloration. Puisque la composition de cette invention peut être formulée sans acide ascorbique, de tels comprimés formés sans acide ascorbique peuvent être préparés sans l'étape supplémentaire consistant à ajouter un enrobage. Bien sûr, un enrobage pourrait être ajouté si on le souhaite, par exemple à des fins esthétiques, mais la nécessité d'ajouter un enduit pour masquer la décoloration causée par l'acide ascorbique est retirée.

Comme ils sont utilisés ici, les termes « composition pharmaceutique » et « composition » comprennent à la fois la composition en vrac et les doses unitaires individuelles orales (comprimés, pilules et ceux semblables) composées des deux agents actifs pharmaceutiquement, ex. simvastatine et ézétimibe, avec les excipients inactifs pharmaceutiquement décrits ici (les agents actifs et les excipients sont collectivement cités ici comme les « composants » de la composition). La composition en vrac est un matériau qui n'a pas encore été formé en doses unitaires individuelles orales. La forme de dose unitaire destinée à la voie orale de la composition pharmaceutique est un comprimé de préférence.

En dehors des exemples d'exploitation, ou sauf indications contraires, tous les nombres exprimant des quantités d'ingrédients, des conditions de réaction, et ainsi de suite utilisés dans la description et les revendications doivent être interprétés comme étant modifiés dans tous les cas par le terme « environ ».

Comme il est entendu ici, le poids total d'une dose unitaire orale unique, ex. le poids d'un comprimé, est déterminé en ajoutant les poids de tous les composants (à savoir, les deux agents actifs et les excipients) dans la dose unitaire, et ne comprend pas le poids des enrobages qui peuvent facultativement être appliqués extérieurement sur la dose unitaire après qu'elle ait été formée à partir de la composition en vrac. Il ne comprend pas non plus les solvants utilisés pendant le processus de granulation qui sont extraits par la suite pendant le séchage. Le poids total d'une dose unitaire orale unique comme il est défini ci-dessus est utilisé comme base pour calculer le pourcentage pondéral de chacun des composants qui constituent la dose unitaire.

Cependant, les doses unitaires composées des composants décrits ici qui ne sont pas enrobées ainsi que celles qui sont enrobées avec des cires, colorants et ceux semblables sont comprises dans le champ de cette invention.

5 Le poids total de la composition en vrac composée par les composants décrits ici variera nécessairement en fonction de la quantité de composition en vrac que l'on veut produire. Dans le but de calculer le pourcentage pondéral de chacun des composants qui compose toute quantité donnée de composition en vrac, les poids de tous les composants (à savoir, les deux agents actifs et les excipients) dans une quantité donnée de composition en vrac sont ajoutés ensemble pour déterminer le
10 poids total de la composition en vrac. Comme il est entendu dans l'art, la composition en vrac ne contient pas les solvants utilisés dans le processus de granulation, ni les matériaux d'enrobage comme composants, et donc de tels matériaux d'enrobage et solvants ne sont pas inclus dans le calcul du poids total de la composition en vrac.

15 Il est entendu dans l'art que les intervalles de poids des composants et les quantités pondérales spécifiques utilisés ici pour décrire la composition d'une dose unitaire unique orale peuvent être modifiés proportionnellement pour faire la composition en vrac. Bien sûr, les quantités pondérales des composants utilisées ici sont applicables soit aux doses unitaires orales individuelles soit à la composition en vrac.

20 Bien que le poids total de la dose unitaire pharmaceutique puisse être varié comme on le souhaite, pour des raisons pratiques il est préférable que le poids total d'une dose unitaire orale unique soit dans l'intervalle de 50 mg à 1000 mg, et particulièrement de 100 mg à 800 mg.

25 Dans un mode de réalisation de cette invention, la composition pharmaceutique est composée d'un agent actif inhibiteur de l'absorption du cholestérol, tel que l'ézétimibe, dans une quantité qui est de 1 % à 20 % en poids de la composition, et particulièrement de 1,25 % à 10 % ; d'un agent actif inhibiteur de la HMG-CoA réductase, tel que la simvastatine, dans une quantité qui est de 1 % à 80 % en poids de la composition, particulièrement de 1 % à 20 %, et plus particulièrement
30 de 5 % à 10 % ; et au moins d'un agent stabilisant, tel que le BHA, dans une quantité qui est de 0,005 % à 20 % en poids, particulièrement de 0,01 % à 2 %, plus particulièrement de 0,01 % à 0,05 %, et plus particulièrement de 0,02 % environ. Selon un aspect de ce mode de réalisation, la composition comprend en outre de 0 % à 0,2 % (à savoir, 0,2 % ou moins), particulièrement de 0,001 % à 0,05 %, et plus

particulièrement de 0,005 % en poids de gallate de propyle. Par exemple, une dose unitaire orale ayant un poids total dans l'intervalle de 100 mg à 800 mg peut être composée de 1,25 % à 10 % en poids d'ézétimibe, de 5 à 10 % en poids de simvastatine, environ 0,02 % de BHA, et facultativement environ 0,005 % en poids de
5 gallate de propyle.

Dans ce mode de réalisation, la composition pharmaceutique, par exemple mais sans y être limitée une dose unitaire orale ayant un poids total dans l'intervalle de 100 mg à 800 mg, est composée en outre par les quantités en pourcentage en poids des excipients suivants : de 1 % à 80 %, particulièrement de 5 % à 20 %, et plus
10 particulièrement environ 15 % de cellulose microcristalline ; de 0,5 % à 10 %, particulièrement de 1 % à 4 %, et plus particulièrement environ 2 % de HPMC ; et de 0,1 % à 4 %, particulièrement de 0,5 % à 2 %, et plus particulièrement environ 1,5 % de stéarate de magnésium.

Le lactose est aussi un composant de la composition et il peut être utilisé dans
15 des quantités variant pour obtenir le poids de comprimé total souhaité. Par exemple, si pour une dose unitaire unique, le poids combiné de tous les composants autres que le lactose est 36,77 mg, alors 63,23 mg de lactose peuvent être ajoutés pour obtenir un poids de dose unitaire total de 100 mg. Si pour une dose unitaire unique, le poids combiné de tous les composants autres que le lactose est 73,54 mg, alors 126,46 mg
20 de lactose peuvent être ajoutés pour obtenir un poids de dose unitaire total de 200 mg. Comme il est entendu dans l'art, de telles quantités de poids des composants peuvent être modifiées proportionnellement pour faire la composition en vrac. En général, environ 25 % à 70 % en poids de la composition est composée de lactose.

Selon un aspect de ce mode de réalisation, de la croscarmellose sodique peut
25 facultativement être incluse comme un composant dans la composition. En conséquence, de 0 % à 10 % (à savoir, 10 % ou moins), en particulier de 2 % à 4 %, et plus particulièrement environ 3 % en poids de croscarmellose sodique peut être incluse dans la composition.

Selon un autre aspect de ce mode de réalisation, de l'acide citrique peut
30 facultativement être inclus comme composant dans la composition. En conséquence, de 0 % à 10 % (à savoir, 10 % ou moins), en particulier de 0,1 % à 1,25 %, et plus particulièrement environ 0,25 % en poids d'acide citrique peut être inclus dans la composition.

De plus, un ou plusieurs acides choisis parmi les acide lactique, acide malique, acide succinique, acide tartrique et EDTA peuvent facultativement être inclus dans la composition.

5 Dans un deuxième mode de réalisation de cette invention, la composition pharmaceutique est composée de 1 % à 20 % en poids de la composition d'un inhibiteur de l'absorption du cholestérol, tel que l'ézétimibe ; de 1 % à 80 % en poids de la composition d'au moins un inhibiteur de la HMG-CoA réductase, tel qu'une statine ; et au moins un agent stabilisant dans une quantité qui va de 0,005 % à 10 % en poids de la composition, et particulièrement de 0,01 % à 5 %, et plus
10 particulièrement de 0,01 % à 2 %.

Selon un aspect de ce mode de réalisation, l'agent stabilisant est un anti-oxydant. Selon un autre aspect, l'antioxydant est choisi dans le groupe constitué par les hydroxyanisol butylé, acide citrique et édétate disodique et des mélanges de ceux-là.

15 Selon un autre aspect de ce mode de réalisation, la composition comprend en outre un ou plusieurs composants choisis dans le groupe constitué par les sulfate de sodium laurylé, croscarmellose sodique, povidone, cellulose microcristalline et monohydrate de lactose.

Dans un troisième mode de réalisation de cette invention il est prévu une dose
20 unitaire orale composée de 5 mg à 20 mg, et particulièrement 10 mg, d'ézétimibe ; de 5 mg à 80 mg, et particulièrement une quantité de dose choisie parmi 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg, de simvastatine ; et de 0,002 mg à 0,004 mg de BHA par mg de simvastatine. Plus particulièrement, la composition comprend aussi facultativement de 0,0005 mg à 0,001 mg de gallate de propyle par mg de simvastatine. Par exemple,
25 la composition peut comprendre de 0,01 mg à 16 mg, et particulièrement de 0,02 mg à 0,16 mg de BHA, et peut comprendre en plus de 0,001 mg à 0,05 mg, et particulièrement de 0,005 mg à 0,04 mg de gallate de propyle. Bien que ce ne soit pas une exigence, l'inclusion de gallate de propyle dans la composition est préférée.

Selon un aspect du troisième mode de réalisation, la dose unitaire comprend en
30 plus de 1 mg à 640 mg, et particulièrement de 15 mg à 120 mg de cellulose microcristalline ; de 0,5 mg à 80 mg, et particulièrement de 2 mg à 16 mg de HPMC ; de 0,1 mg à 32 mg, et particulièrement de 1,5 à 12 mg de stéarate de magnésium ; et du lactose.

Comme il est décrit ci-dessus, la quantité de lactose dans une dose unitaire est une question de choix, et peut être choisie pour obtenir le poids de comprimé total voulu. En général, environ 1000 mg ou moins de lactose par dose unitaire, par exemple de 25 mg à 1000 mg environ, peuvent être utilisés pour produire une dose unitaire de taille pratique.

Selon un autre aspect du troisième mode de réalisation, de la croscarmellose sodique peut facultativement être incluse comme un composant dans la composition. Par exemple, une dose unitaire orale peut contenir de 0 mg à 80 mg (à savoir, 80 mg ou moins) de croscarmellose sodique, et particulièrement de 3 mg à 24 mg de croscarmellose sodique.

Selon un autre aspect du troisième mode de réalisation, de l'acide citrique peut facultativement être inclus comme un composant dans la composition. Par exemple, une dose unitaire orale peut contenir de 0 mg à 80 mg (à savoir, 80 mg ou moins), et particulièrement de 0,25 mg à 2 mg d'acide citrique.

De plus, un ou plusieurs acides choisis parmi les acide lactique, acide malique, acide succinique, acide tartrique et EDTA peuvent facultativement être inclus dans la dose unitaire.

Dans un quatrième mode de réalisation de cette invention, il est fourni une méthode pour traiter une ou plusieurs maladies associées à une affection vasculaire chez un patient ayant besoin d'un tel traitement en administrant au patient une quantité thérapeutiquement efficace d'une composition pharmaceutique de cette invention. Il est aussi fourni une méthode pour traiter une ou plusieurs maladies associées à une affection vasculaire chez un patient ayant besoin d'un tel traitement en administrant au patient une quantité thérapeutiquement efficace d'une composition pharmaceutique de cette invention.

Selon un aspect de tous les modes de réalisation de cette invention, la quantité d'ézétimibe par dose unitaire est 10 mg, et la quantité de simvastatine par dose unitaire est choisie parmi :

(a) 5 mg, dans laquelle la simvastatine est de 1 % à 20 %, et particulièrement 5 % en poids de la composition ;

(b) 10 mg, dans laquelle la simvastatine est de 1 % à 20 %, et particulièrement 10 % en poids de la composition ;

(c) 20 mg, dans laquelle la simvastatine est de 2 % à 20 %, et particulièrement 10 % en poids de la composition ;

(d) 40 mg, dans laquelle la simvastatine est de 4 % à 20 %, et particulièrement 10 % en poids de la composition ; et

(e) 80 mg, dans laquelle la simvastatine est de 8 % à 20 %, et particulièrement 10 % en poids de la composition ;

5 Plus spécifiquement, quand la quantité de simvastatine est de 5 % en poids de la composition, alors la quantité d'ézétimibe est de 10 % en poids de la composition, et quand la quantité de simvastatine est de 10 % en poids de la composition, alors la quantité d'ézétimibe est choisie parmi :

(a) 1 % à 20 %, et particulièrement 10 % en poids de la composition ;

10 (b) 1 % à 20 %, et particulièrement 5 % en poids de la composition ;

(c) 1 % à 20 %, et particulièrement 2,5 % en poids de la composition ; et

(d) 1 % à 20 %, et particulièrement 1,25 % en poids de la composition.

Selon un autre aspect de tous les modes de réalisation de cette invention, du BHA et du gallate de propyle sont inclus dans la composition.

15 Selon encore un autre aspect de tous les modes de réalisation de cette invention, l'acide ascorbique est absent de la composition. En particulier, l'acide ascorbique est absent de la composition, et les doses unitaires en comprimés formées à partir de la composition en vrac n'ont pas d'enrobage sur les comprimés.

20 Selon encore un autre aspect de tous les modes de réalisation de cette invention, l'amidon pré-gélatinisé est absent de la composition. En particulier, l'amidon pré-gélatinisé et l'acide ascorbique sont tous les deux absents de la composition. Plus particulièrement, l'amidon pré-gélatinisé et l'acide ascorbique sont tous les deux absents de la composition, et du BHA et du gallate de propyle sont tous les deux inclus dans la composition.

25 Un exemple dans le champ de cette invention comprend une composition composée d'ézétimibe, de simvastatine, de BHA et de gallate de propyle, dans laquelle il n'y a pas dans la composition d'acide ascorbique ou d'amidon pré-gélatinisé ou aucun des deux. Un autre exemple comprend une dose unitaire pharmaceutique en comprimé composée d'ézétimibe, de simvastatine, de BHA et de gallate de propyle,
30 dans laquelle de l'acide ascorbique et un enrobage sur le comprimé sont tous les deux absents de la dose unitaire, ou plus particulièrement dans laquelle l'acide ascorbique, l'amidon pré-gélatinisé et un enrobage sur le comprimé sont tous absents de la dose unitaire.

Un fluide de granulation est utilisé pour agglomérer les poudres en vrac pour améliorer les propriétés de transformation de la matière en vrac. Pour la présente composition, un mélange d'éthanol et d'eau est adapté à l'usage comme fluide de granulation. Des proportions variées d'eau et d'éthanol peuvent être utilisées, par exemple dans l'intervalle de 10 : 1 à 1 : 3 d'eau par rapport à l'éthanol sur une base volumétrique. Particulièrement, le fluide de granulation est un rapport 3 : 1, sur une base volumétrique, d'eau et d'éthanol. La quantité totale de fluide de granulation ajoutée peut être variée en fonction de l'échelle de l'opération. Un intervalle habituel pour le fluide de granulation comme il est utilisé avec la présente composition est de 15 à 30 % environ en poids de la composition, et particulièrement 25 % environ. Le fluide de granulation est extrait en utilisant les techniques connues dans l'art telles que le séchage sur plateaux, séchage sur lit fluidisé, séchage aux micro-ondes et séchage sous vide avant la compression en comprimés de la matière en vrac.

La présente composition pharmaceutique en vrac et sous la forme de comprimés peut être préparée par les processus suivant. Du lactose, de la cellulose microcristalline, de la simvastatine, de l'ézétimibe, de l'hydroxypropylméthylcellulose et de la croscarmellose sodique sont mélangés dans un granulateur mélangeur à haut cisaillement pour garantir une distribution uniforme de chaque composant. Le solvant de granulation est préparé en dissolvant le BHA et le gallate de propyle dans de l'éthanol et l'acide citrique est dissous dans de l'eau. Les solutions d'eau et d'éthanol sont alors mélangées et pulvérisées sur le lit de poudre dans le granulateur mélangeur à haut cisaillement. La masse mouillée qui en résulte est alors séchée et tamisée. Elle est alors lubrifiée par l'addition de stéarate de magnésium. Le mélange poudreux lubrifié final est compressé en comprimés.

Des exemples plus spécifiques de doses unitaires orales sont comme il suit. Les doses unitaires orales décrites dans les Exemples 1-6 peuvent être faites à partir de la composition en vrac proportionnée de manière appropriée en utilisant le processus décrit ci-dessus.

EXEMPLE 1

Composant	Quantité (mg)
Simvastatine	5,0
Ezétimibe	10,0
Cellulose microcristalline	15,0
Lactose	63,23
HPMC	2,0
Croscarmellose sodique	3,0
Acide citrique	0,25
Gallate de propyle	0,005
BHA	0,02
Stéarate de magnésium	1,5
Poids total du comprimé	100,0

EXEMPLE 2

5

Composant	Quantité (mg)
Simvastatine	10,0
Ezétimibe	10,0
Cellulose microcristalline	15,0
Lactose	58,23
HPMC	2,0
Croscarmellose sodique	3,0
Acide citrique	0,25
Gallate de propyle	0,005
BHA	0,02
Stéarate de magnésium	1,5
Poids total du comprimé	100,0

EXEMPLE 3

Composant	Quantité (mg)
Simvastatine	20,0
Ezétimibe	10,0
Cellulose microcristalline	30,0
Lactose	126,45
HPMC	4,0
Croscarmellose sodique	6,0
Acide citrique	0,5
Gallate de propyle	0,01
BHA	0,04
Stéarate de magnésium	3,0
Poids total du comprimé	200,0

5

EXEMPLE 4

Composant	Quantité (mg)
Simvastatine	40,0
Ezétimibe	10,0
Cellulose microcristalline	60,0
Lactose	262,90
HPMC	8,0
Croscarmellose sodique	12,0
Acide citrique	1,0
Gallate de propyle	0,02
BHA	0,08
Stéarate de magnésium	6,0
Poids total du comprimé	400,0

EXEMPLE 5

Composant	Quantité (mg)
Simvastatine	80,0
Ezétimibe	10,0
Cellulose microcristalline	120,0
Lactose	535,84
HPMC	16,0
Croscarmellose sodique	24,0
Acide citrique	2,0
Gallate de propyle	0,04
BHA	0,16
Stéarate de magnésium	12,0
Poids total du comprimé	800,0

5

EXEMPLE 6

Composant	Quantité (mg)
Simvastatine (0,025 % BHA)	10,0
Ezétimibe	10,0
Cellulose microcristalline	40,0
Lactose	98,98
Amidon pré-gélatinisé	20,0
Croscarmellose sodique	20,0
Acide citrique	0
Gallate de propyle	0
BHA	0,02
Stéarate de magnésium	1,0
Poids total du comprimé	200,0

La dose unitaire orale décrite dans l'Exemple 7 peut être préparée comme il est décrit ci-dessous.

EXEMPLE 7

Granulation de l'ézétimibe :	mg/comprimé
Composant	
Ezétimibe	10,0
Lactose	53,74
Cellulose microcristalline	20,0
Croscarmellose sodique	8,0
Povidone	4,0
BHA	0,01
Acide ascorbique	2,5
Acide citrique	1,25
Granulation de la simvastatine	
Composant	
Simvastatine (0,025 % BHA)	10,0
Lactose	21,87
Cellulose microcristalline	10,0
Croscarmellose sodique	4,0
Povidone	2,0
BHA	0,005
Acide ascorbique	1,25
Acide citrique	0,625
Lubrifiant	
Stéarate de magnésium	0,75
Poids total	150,0

5

Granulation de l'ézétimibe : du BHA et de l'acide citrique dans les quantités décrites ci-dessus pour la granulation de l'ézétimibe ont été dissous dans un mélange à

70 : 30 eau/alcool. Du povidone (PVP) et de l'acide ascorbique dans les quantités décrites ci-dessus pour la granulation de l'ézétimibe ont été dissous dans de l'eau. L'ézétimibe, le lactose, la moitié de la croscarmellose sodique et la moitié de la cellulose microcristalline dans les quantités décrites ci-dessus pour la granulation de l'ézétimibe ont été mélangés dans un mélangeur Hobart. Pendant le mélange, la solution de BHA décrite ci-dessus a été ajoutée au mélange d'ézétimibe. Le mélange qui en a résulté a été granulé en utilisant la solution de povidone/acide ascorbique décrite ci-dessus. La masse mouillée qui en a résulté a été granulée comme il est décrit ci-dessus et puis mélangée avec l'autre moitié de la croscarmellose sodique et de la cellulose microcristalline.

Granulation de la simvastatine : du BHA et de l'acide citrique dans les quantités décrites ci-dessus pour la granulation de la simvastatine ont été dissous dans un mélange à 7 : 3 eau/alcool. Du povidone (PVP) et de l'acide ascorbique dans les quantités décrites ci-dessus pour la granulation de la simvastatine ont été dissous dans de l'eau. La simvastatine, le lactose, la moitié de la croscarmellose sodique et la moitié de la cellulose microcristalline dans les quantités décrites ci-dessus pour la granulation de la simvastatine ont été mélangés dans un mélangeur Hobart. Pendant le mélange, la solution de BHA décrite ci-dessus a été ajoutée au mélange de simvastatine. Le mélange qui en a résulté a été granulé en utilisant la solution de povidone/acide ascorbique décrite ci-dessus. La masse mouillée qui en a résulté a été granulée comme il est décrit ci-dessus et puis mélangée avec l'autre moitié de la croscarmellose sodique et de la cellulose microcristalline.

Granules composites : les granules d'ézétimibe et les granules de simvastatine ont été mélangés ensemble dans un mélangeur Turbula. Du stéarate de magnésium a été mélangé avec le mélange de granules et comprimés en comprimés d'une manière semblable à celle décrite ci-dessus.

En conséquence, dans un autre mode de réalisation, la présente invention fournit une association thérapeutique comprenant (a) une première quantité de 1 % à 20 % en poids d'au moins un inhibiteur d'absorption du stérol ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ou d'un solvate de celui-ci et de 0,005 % à 10 % en poids d'au moins un premier agent stabilisant ; et (b) une deuxième quantité de 1 % à 80 % en poids d'au moins un inhibiteur de la HMG-CoA réductase et de 0,005 % à 10 % en poids d'au moins un deuxième agent stabilisant, dans laquelle la première quantité et la deuxième quantité ensemble constituent une quantité

thérapeutiquement efficace pour le traitement ou la prévention de l'athérosclérose. Le premier agent stabilisant et le second agent stabilisant peuvent être le même ou chimiquement différents et comprennent par exemple les agents stabilisants énumérés ci-dessus.

5 Comme il est utilisé ici, « combinaison thérapeutique » signifie l'administration de deux ou de plusieurs agents thérapeutiques, tels qu'un ou des inhibiteurs de l'absorption du stérol et un ou des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, pour prévenir ou traiter l'athérosclérose ou l'une quelconque de ses affections associées, tel qu'il est décrit ci-dessus. Une telle administration comprend
10 la coadministration de ces agents thérapeutiques d'une manière essentiellement simultanée, tel que dans un comprimé ou une capsule unique ayant un rapport fixe d'ingrédients actifs ou dans plusieurs capsules distinctes pour chaque agent thérapeutique. Aussi, une telle administration comprend l'usage de chaque type d'agent thérapeutique d'une manière successive. Dans chaque cas, le traitement
15 utilisant la thérapie de combinaison fournira des effets bénéfiques dans le traitement de l'affection athérosclérotique. Un avantage potentiel de la thérapie de combinaison décrite ici peut être une réduction de la quantité requise d'un composé thérapeutique individuel ou de la quantité totale globale des composés thérapeutiques qui sont efficaces dans le traitement de l'affection athérosclérotique. En utilisant une
20 combinaison d'agents thérapeutiques, les effets secondaires des composés individuels peuvent être réduits par rapport à une monothérapie, ce qui peut améliorer la tolérance du traitement par le patient. Aussi, les agents thérapeutiques peuvent être choisis de manière à fournir un intervalle plus étendu d'effets complémentaires ou de modes d'action complémentaires.

25 Bien que l'invention ait été décrite et illustrée avec des références à certains modes de réalisation particuliers de celle-ci, l'homme de l'art entendra que plusieurs changements, modifications et substitutions peuvent être faits sans s'éloigner de l'esprit et du champ de l'invention. Par exemple, des doses efficaces autres que les doses particulières comme il est exposé ci-dessus peuvent être applicables à la suite de
30 variations dans la réponse du mammifère traité pour l'une quelconque des indications pour les agents actifs utilisés dans la présente invention comme il est indiqué ci-dessus. Il est prévu, par conséquent, que l'invention soit définie par le champ des revendications qui suivent et que telles revendications soient interprétées d'une manière aussi générale que possible.

CE QUI EST REVENDIQUÉ EST :

1. Composition pharmaceutique composée de 1 % à 20 % en poids d'ézétimibe ; de 1 % à 80 % en poids de simvastatine ; et de 0,01 % à 2 % en poids de BHA.
5
2. Composition selon la revendication 1 composée de 1,25 % à 10 % d'ézétimibe, et de 1 % à 20 % de simvastatine.
- 10 3. Composition selon la revendication 2 composée de 5 % à 10 % de simvastatine.
4. Composition selon la revendication 1 composée de 0,01 % à 0,05 % de simvastatine.
15
5. Composition selon la revendication 4 composée de 0,02 % environ de BHA.
6. Composition selon la revendication 1 composée en outre de 0,2 % ou moins en poids de gallate de propyle.
20
7. Composition selon la revendication 6 composée de 0,001 % à 0,05 % en poids de gallate de propyle.
8. Composition selon la revendication 7 composée de 0,005 % environ en poids de gallate de propyle.
25
9. Composition selon la revendication 1 composée en outre de 5 % à 20 % en poids de cellulose microcristalline ; de 1 % à 4 % en poids d'hydroxypropylméthylcellulose ; et de 0,5 % à 2 % en poids de stéarate de magnésium.
30
10. Composition selon la revendication 1 composée en outre de 10 % ou moins en poids de croscarmellose sodique.

11. Composition selon la revendication 10 composée de 2 % à 4 % en poids de croscarmellose sodique.

5 12. Composition selon la revendication 1 composée en outre de 10 % ou moins en poids d'acide citrique.

13. Composition selon la revendication 12 composée de 0,1 % à 1,25 % en poids d'acide citrique.

10 14. Dose unitaire pharmaceutique composée de 5 mg à 20 mg d'ézétimibe ; de 5 mg à 80 mg de simvastatine ; et de 0,002 mg à 0,004 mg de BHA par mg de simvastatine.

15 15. Dose unitaire selon la revendication 14 composée de 10 mg d'ézétimibe et une quantité de dose de simvastatine choisie parmi 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg.

16. Dose unitaire selon la revendication 14 composée en outre de 0,0005 mg à 0,001 mg de gallate de propyle par mg de simvastatine.

20

17. Dose unitaire selon la revendication 14 composée en plus de 1 mg à 640 mg de cellulose microcristalline ; de 0,5 mg à 80 mg d'hydroxypropylméthylcellulose ; de 0,1 mg à 32 mg de stéarate de magnésium ; et du lactose.

25 18. Dose unitaire selon la revendication 17 composée de 15 mg à 120 mg de cellulose microcristalline ; de 2 mg à 16 mg d'hydroxypropylméthylcellulose ; et de 1,5 à 12 mg de stéarate de magnésium.

30 19. Dose unitaire selon la revendication 14 composée en outre de 80 mg ou moins de croscarmellose sodique.

20. Dose unitaire selon la revendication 14 composée en outre de 80 mg ou moins d'acide citrique.

21. Composition selon la revendication 1 à condition qu'elle ne comprenne pas d'acide ascorbique.

22. Composition selon la revendication 21 dans laquelle la composition est un comprimé et à condition que le comprimé n'ait pas d'enrobage.

23. Composition selon la revendication 1 à condition qu'elle ne se compose pas d'amidon pré-gélatinisé.

24. Composition pharmaceutique comprenant :

- (a) de 1 % à 20 % en poids d'un inhibiteur de l'absorption du cholestérol ;
- (b) de 1 % à 80 % en poids d'au moins un inhibiteur de la HMG-CoA réductase ; et
- (c) de 0,005 % à 10 % en poids d'au moins un agent stabilisant.

25. Composition selon la revendication 24, dans laquelle l'inhibiteur de l'absorption du cholestérol est l'ézétimibe.

26. Composition selon la revendication 24, dans laquelle l'inhibiteur de la HMG-CoA réductase est une statine.

27. Composition selon la revendication 26, dans laquelle la statine est choisie parmi le groupe constitué par les lovastatine, simvastatine, atorvastatine, parvastatine, rosuvastatine, fluvastatine, cerivastatine, et pitavastatine.

28. Composition selon la revendication 27, dans laquelle la statine est la simvastatine.

29. Composition selon la revendication 27, dans laquelle la statine est la lovastatine.

30. Composition selon la revendication 27, dans laquelle la statine est l'atorvastatine.

31. Composition selon la revendication 24, dans laquelle l'agent stabilisant est un antioxydant.

5 32. Composition selon la revendication 31, dans laquelle l'antioxydant est choisi dans le groupe composé des hydroxyanisol butylé, acide ascorbique, acide citrique et édétate disodique.

10 33. Composition selon la revendication 24 à condition qu'elle ne se compose pas d'acide ascorbique.

34. Composition selon la revendication 24, à condition qu'elle ne se compose pas d'amidon pré-gélatinisé.

15 35. Composition selon la revendication 24, dans laquelle l'agent stabilisant comprend de 0,01 % à 5 % en poids de la composition.

36. Composition selon la revendication 35, dans laquelle l'agent stabilisant comprend de 0,01 % à 2 % en poids de la composition.

20 37. Composition selon la revendication 24, comprenant en outre un ou plusieurs composés choisis dans le groupe constitué par les sulfate de sodium laurylé, croscarmellose sodique, amidon pré-gélatinisé, povidone, cellulose microcristalline et monohydrate de lactose.

25 38. Usage d'une composition selon la revendication 1 dans la fabrication d'un médicament pour traiter une ou plusieurs maladies associées à une affection vasculaire chez un patient qui a besoin d'un tel traitement.

30 39. Usage d'une composition selon la revendication 24 dans la fabrication d'un médicament pour traiter une ou plusieurs maladies associées à une affection vasculaire chez un patient qui a besoin d'un tel traitement.

40. Combinaison thérapeutique comprenant (1) une première quantité de 1 % à 20 % en poids d'au moins un inhibiteur de l'absorption du stérol ou un sel

pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ou un solvate de celui-ci et de 0,005 % à 10 % en poids d'au moins un premier agent stabilisant ; et (b) une deuxième quantité de 1 % à 80 % en poids d'au moins un inhibiteur de la HMG CoA réductase et de 0,005 % à 10 % en poids d'au moins un deuxième agent stabilisant, dans laquelle la

5 première quantité et la deuxième quantité composent ensemble une quantité efficace pour le traitement ou la prévention de l'athérosclérose.

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a vertical stroke, resembling a stylized 'S' or 'B'.

Vingt troisième et dernier feuillet
Rabat, le .