



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 303 603**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/397** (2006.01)

**A61K 31/35** (2006.01)

**A61K 31/22** (2006.01)

**A61K 31/365** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

**A61K 47/08** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03771709 .7**

(86) Fecha de presentación : **22.07.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1531805**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **25.05.2005**

(54) Título: **Composición sin ácido ascórbico que comprende un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y un agente estabilizador.**

(30) Prioridad: **26.07.2002 US 398691 P**

(73) Titular/es: **Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road  
Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, GB  
Schering Corporation**

(45) Fecha de publicación de la mención BOP: **16.08.2008**

(72) Inventor/es: **Moore, William, D.;  
Fitzpatrick, Shaun;  
Seiler, Christian;  
Saklatvala, Robert y  
Petts, Catherine, R.**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: **16.08.2008**

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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

## DESCRIPCIÓN

Composición sin ácido ascórbico que comprende un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y un agente estabilizador.

5

### Antecedentes de la invención

La presente invención incluye una formulación farmacéutica para la composición de carga y las unidades de dosificación oral que comprenden la combinación de un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, en particular simvastatina, con un inhibidor de la absorción del colesterol, en particular ezetimibe, o sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, que es útil para el manejo de los lípidos y para prevenir y tratar enfermedades ateroscleróticas y afecciones y episodios de enfermedades relacionadas, con la condición de que la composición no comprenda ácido ascórbico.

15 Durante varias décadas ha sido claro que el nivel elevado de colesterol en la sangre es un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiaca coronaria (ECC), y muchos estudios han mostrado que el riesgo de episodios de ECC puede reducirse por medio de la terapia de disminución de lípidos. Antes de 1987, el arsenal para disminuir los lípidos estaba limitado esencialmente a una dieta baja en grasas saturadas y colesterol, los secuestrantes de los ácidos biliares (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico (niacina), los fibratos y el probucol. Desafortunadamente, todos 20 estos tratamientos tienen limitada eficacia o tolerabilidad, o ambas. Pueden alcanzarse reducciones sustanciales en el colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) acompañado por aumentos en el colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad) por medio de la combinación de una dieta de disminución de lípidos y un secuestrante de los ácidos biliares, con o sin la adición de ácido nicotínico. Sin embargo, esta terapia no es fácil de administrar o tolerar y fue por consiguiente con frecuencia insatisfactoria excepto en clínicas especializadas en lípidos. Los fibratos producen una 25 reducción moderada en el colesterol LDL acompañada por el aumento del colesterol HDL y una reducción substancial en los triglicéridos y, como son fármacos bien tolerados, han sido más ampliamente usados. El probucol produce solamente una pequeña reducción en el colesterol LDL y también reduce el colesterol HDL, que, por una fuerte relación inversa entre el nivel del colesterol HDL y el riesgo de ECC, generalmente se considera indeseable. Con la introducción de la lovastatina, el primer inhibidor disponible de la HMG-CoA reductasa para la prescripción en 1987, 30 por primera vez los médicos fueron capaces de obtener grandes reducciones en el colesterol plasmático con muy pocos efectos adversos.

35 Los estudios recientes han demostrado de manera inequívoca que la lovastatina, simvastatina y pravastatina, todos miembros de la clase de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, retardan la progresión de las lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias y carótidas. También se ha mostrado que la simvastatina y la pravastatina reducen el riesgo de episodios de enfermedad cardiaca coronaria, y en el caso de la simvastatina se ha mostrado una reducción altamente significativa en el riesgo de muerte coronaria y de mortalidad total por el estudio escandinavo de Supervivencia de Simvastatina. Este estudio también proporcionó algunas evidencias de una reducción en los acontecimientos cerebrovasculares.

40

40 A pesar de la reducción sustancial en el riesgo de morbilidad y mortalidad coronaria conseguidas por la simvastatina, el riesgo sigue siendo sustancial en los pacientes tratados. Por ejemplo, en el estudio escandinavo de Supervivencia de Simvastatina, la reducción del 42% en el riesgo de muerte coronaria dejó aún al 5% de los pacientes tratados morir por su enfermedad en el transcurso de este estudio de 5 años. Resulta claramente necesaria otra reducción del riesgo.

45

45 Ahora se sabe que ciertas azetidinonas sustituidas con hidroxi tales como el ezetimibe (descrito en la Patente de EEUU N° 5.767.115 y Re. 37721) son útiles como agentes hipocolesterolémicos en el tratamiento y la prevención de la aterosclerosis. Los ésteres de colesterol son un componente principal de las lesiones ateroscleróticas y la principal forma de almacenamiento del colesterol en las células de la pared arterial. La formación de los ésteres de colesterol es también una etapa clave en la absorción intestinal del colesterol de la dieta. Por consiguiente, la inhibición de la formación de ésteres de colesterol y la reducción del colesterol sérico probablemente inhiban la progresión de la formación de lesiones ateroscleróticas, disminuyan la acumulación de ésteres de colesterol en la pared arterial y bloqueen la absorción intestinal del colesterol de la dieta.

55

55 Puede conseguirse más reducción del riesgo con una terapia de combinación que comprende un inhibidor de la HMG-CoA reductasa tal como simvastatina con un inhibidor de la absorción del colesterol tal como ezetimibe para proporcionar el manejo de los lípidos, y para tratar o para reducir el riesgo de enfermedad aterosclerótica; el uso combinado de estos dos agentes activos se describe en la Patente de EEUU N° 5.846.966. Como el ezetimibe puede administrarse por vía oral una vez al día, como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como la simvastatina, sería beneficioso combinar los dos agentes activos en una única unidad de dosificación farmacéutica administrable por vía oral tal como un comprimido usando una formulación estable y que reduzca al mínimo la degradación de los agentes activos.

65 La presente invención aborda esta necesidad al proporcionar una formulación nueva para la composición farmacéutica de carga y para las unidades de dosificación farmacéuticas orales que comprenden simvastatina y ezetimibe que pueden producirse en un procedimiento sólido que proporciona un producto final de alta calidad con cantidades mínimas de subproductos de degradación indeseados y estabilidad deseada durante el período de validez a condición de que no comprenda ácido ascórbico.

## Resumen de la invención

La presente invención proporciona una formulación farmacéutica nueva que comprende un inhibidor de la absorción del colesterol y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa que tiene estabilidad deseable pero que no requiere la presencia del ácido ascórbico, ni requiere la presencia de almidón pregelatinizado.

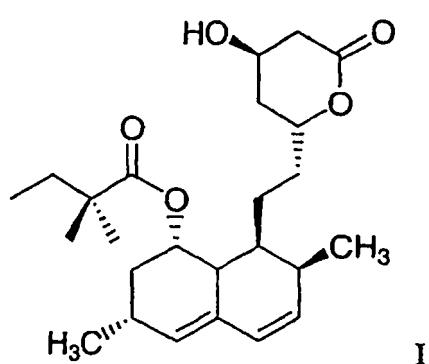
Más particularmente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende desde 1% hasta 20% en peso de un inhibidor de la absorción del colesterol tal como ezetimibe; desde 1% hasta 80% en peso de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa tal como simvastatina; y desde 0,01% hasta 2% en peso de un agente estabilizante tal como BHA. Comprende además desde 1% hasta 80% en peso de celulosa microcristalina; desde 0,5% hasta 10% en peso de hidroxipropil metilcelulosa; desde 0,1% hasta 4% en peso de estearato de magnesio; y desde 25% hasta 70% en peso de lactosa. La composición puede también comprender opcionalmente uno o más de croscarmelosa sódica, ácido cítrico, ácido ascórbico y propilgalato. Aunque la composición puede incluir ácido ascórbico, no es necesario incluir el ácido ascórbico para obtener los resultados deseables. De manera similar, aunque la composición podría incluir almidón pregelatinizado, la composición no necesita incluir almidón pregelatinizado para obtener los resultados deseables. La composición puede prepararse en forma de carga y es adecuada para formar unidades de dosificación oral individuales, tales como comprimidos, que son útiles para tratar afecciones vasculares tales como hiperlipidemia, incluida la hipercolesterolemia y para tratar y prevenir la enfermedad aterosclerótica y los acontecimientos tales como el infarto de miocardio.

20 Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende desde 1 hasta 20% en peso de un inhibidor de la absorción del colesterol tal como ezetimibe; desde 1 hasta 80% en peso de al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa; y desde 0,005 hasta 10% en peso de al menos un agente estabilizante. Los aspectos adicionales serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

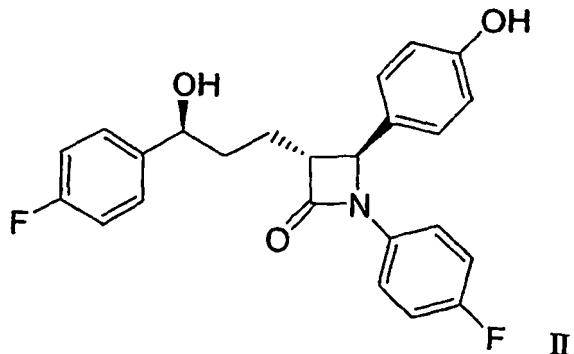
## Descripción detallada de la invención

La presente invención está dirigida a las formulaciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y de los inhibidores de la absorción del colesterol. Más particularmente el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina, incluidas, por ejemplo, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, cerivastatina, pitavastatina y rosuvastatina. El inhibidor de la absorción del colesterol puede seleccionarse de cualquiera de los descritos en las Patentes de EEUU Nº 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 y la Solicitud de Patente de EEUU Nº 10/166.942 presentada el 11 de junio de 2002, que se incorporan en este documento por referencia. Los procedimientos para producir tales compuestos también se describen en esas patentes. Específicamente, la presente invención está dirigida a las formulaciones de simvastatina y ezetimibe.

40 La simvastatina se comercializa en todo el mundo, y en los EEUU se vende con el nombre de fantasía ZOCOR®. Los procedimientos para fabricarlo se describen en las Patentes de EEUU N° 4.444.784; 4.916.239; 4.820.850; entre otras patentes y publicaciones de la bibliografía. La simvastatina se muestra a continuación como la fórmula estructural I:



60 El ezetimibe se comercializa actualmente en los EEUU con el nombre de fantasía ZETIA®. La formulación de ZETIA® contiene ezetimibe como el único ingrediente activo. Los procedimientos para fabricar el ezetimibe se describen en las Patentes de EEUU N° 5.631.365; Re. 37721; 5.846.966; 5.767.115; 6.207.822; Solicitud de Patente de EEUU N° 10/105.710 presentada el 25 de marzo de 2002 y en el documento PCT N° 93/02048. El ezetimibe se muestra a continuación como la fórmula estructural II, y puede estar en una forma anhidra o hidratada:  
65



Además de los agentes activos del inhibidor de la HMG-CoA reductasa y del inhibidor de la absorción del colesterol, en particular simvastatina y ezetimibe, la presente composición farmacéutica oral puede contener una o más de celulosa microcristalina, hidroxipropilmelcelulosa (HPMC), estearato de magnesio, lactosa y povidona (PVP). La composición también comprende uno o más agentes estabilizantes incluidos agentes antioxidantes tales como, por ejemplo, hidroxianisol butilado (BHA), 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (BHT), propilgalato, ácido ascórbico, ácido cítrico, edetato disódico y metabisulfito de calcio, con BHA, propilgalato y las combinaciones de los mismos como los de preferencia, y una combinación de BHA con propilgalato como el de mayor preferencia. Opcionalmente, también pueden estar incluidos en la composición uno o más de croscarmelosa sódica (CCNa), ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y las sales de los mismos.

20

25

30

En particular, aunque el ácido ascórbico podría incluirse en la composición, la composición no requiere la presencia del ácido ascórbico como componente conseguir buenos resultados. De manera similar, la composición no requiere la presencia del almidón pregelatinizado como componente para conseguir buenos resultados, aunque el almidón pregelatinizado podría incluirse en la composición si se desea. Cuando se usa el término "ácido ascórbico" en este documento, se tiene la intención de incluir el ácido libre así como las formas de sales del mismo, tales como el ascorbato del sodio.

35

Se sabe que el ácido ascórbico tiende para decolorar las composiciones, farmacéuticas y de otro tipo, cuando es un componente. Cuando se utiliza en comprimidos farmacéuticos, este efecto decolorante puede hacer necesario el uso de un recubrimiento sobre el comprimido para enmascarar la decoloración. Puesto que la composición de esta invención puede formularse sin ácido ascórbico, tales comprimidos formados sin el ácido ascórbico pueden prepararse sin la etapa extra de añadir una película de recubrimiento. Por supuesto, si se desea puede añadirse una película de recubrimiento, por ejemplo con una finalidad estética, pero la necesidad de añadir un recubrimiento para enmascarar la decoloración causada por el ácido ascórbico está eliminada.

40

Según se usan en este documento, los términos "composición farmacéutica" y "composición" abarcan tanto a la composición de carga como a las unidades de dosificación orales individuales (comprimidos, píldoras y similares) que comprenden los dos agentes farmacéuticamente activos, por ejemplo simvastatina y ezetimibe, con los excipientes farmacéuticamente inactivos descritos en este documento (en este documento se denomina a los agentes activos y los excipientes colectivamente como "componentes" de la composición). La composición de carga es material que todavía no ha sido transformado en unidades de dosificación oral individuales. La forma unitaria de dosificación oral de la composición farmacéutica es de preferencia un comprimido.

45

50

Con excepción de los ejemplos operativos, o donde se indique de otra manera, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de la reacción, y así sucesivamente usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones deben entenderse en todos los casos modificados por el término "aproximadamente".

55

Según lo previsto en este documento, el peso total de una única unidad de dosificación oral, por ejemplo el peso de un comprimido, se determina sumando los pesos de todos los componentes (es decir, los dos agentes activos y los excipientes) en la unidad de dosificación, y no incluye el peso de ningún recubrimiento que pueda opcionalmente aplicarse externamente a la unidad de dosificación una vez que haya sido formada a partir de la composición de carga. Tampoco incluye ningún disolvente usado durante el proceso de granulación que se elimina posteriormente durante el secado. El peso total de una única unidad de dosificación oral según se definió anteriormente se utiliza como base para calcular el porcentaje del peso de cada uno de los componentes que comprenden la unidad de dosificación. Sin embargo, las unidades de dosificación que comprenden los componentes descritos en este documento sin recubrimiento así como los que están recubiertos con ceras, colorantes, y similares se incluyen dentro del alcance de esta invención.

60

65

El peso total de la composición de carga que comprende los componentes descritos en este documento variará necesariamente según la cantidad de composición de carga que se desea producir. Para calcular el porcentaje del peso de cada uno de los componentes que comprenden cualquier cantidad dada de composición de carga, se suman los pesos de todos los componentes (es decir, los dos agentes activos y los excipientes) en una cantidad dada de la composición de carga para determinar el peso total de la composición de carga. Como se entenderá en la técnica, la composición

## ES 2 303 603 T3

de carga no contendrá los disolventes usados en el proceso de granulación, ni los materiales de recubrimiento como componentes, y por consiguiente tales materiales de recubrimiento y disolventes no se incluirán en el cálculo del peso total de la composición de carga.

5 En la técnica se entiende que los intervalos de pesos de los componentes y las cantidades específicas de pesos usadas en este documento para describir la composición de una única unidad de dosificación oral puede aumentarse proporcionalmente para producir la composición de carga. Por supuesto, las cantidades por ciento del peso de los componentes usadas en este documento son aplicables a las unidades de dosificación oral individuales o a la composición de carga.

10 10 Aunque el peso total de la unidad de dosificación farmacéutica puede variarse como se deseé, por razones de practicidad resulta de preferencia que el peso total de una única unidad de dosificación oral esté en el intervalo desde 50 mg hasta 1000 mg, y particularmente desde 100 mg hasta 800 mg.

15 15 En una forma de realización de esta invención, la composición farmacéutica comprende el agente activo inhibidor de la absorción del colesterol, tal como ezetimibe, en una cantidad desde 1% hasta 20% en peso de la composición, y particularmente desde 1,25% hasta 10%; el agente activo inhibidor de la HMG-CoA reductasa, tal como simvastatina, en una cantidad desde 1% hasta 80% en peso de la composición, particularmente desde 1% hasta 20%, y más particularmente desde 5% hasta 10%; y al menos un agente estabilizante, tal como BHA, en una cantidad desde 0,005% hasta

20 20 20% en peso, particularmente desde 0,01% hasta 2%, más particularmente desde 0,01% hasta 0,05%, y más particularmente aún aproximadamente 0,02%. En un aspecto de esta forma de realización, la composición además comprende desde 0% hasta 0,2% (es decir, 0,2% o menos), particularmente desde 0,001% hasta 0,05%, y más particularmente aproximadamente 0,005% en peso de propilgalato. Como ejemplo, una unidad de dosificación oral que tiene un peso total en el intervalo desde 100 mg hasta 800 mg puede comprender desde 1,25% hasta 10% en peso de ezetimibe,

25 25 25 desde 5 hasta 10% en peso de simvastatina, aproximadamente 0,02% de BHA, y opcionalmente aproximadamente 0,005% en peso de propilgalato.

Dentro de esta forma de realización, la composición farmacéutica, por ejemplo pero no limitada a una unidad de dosificación oral que tiene un peso total en el intervalo desde 100 mg hasta 800 mg, comprende además las cantidades por ciento en peso de los siguientes excipientes: desde 1% hasta 80%, en particular desde 5% hasta 20%, y más particularmente aún aproximadamente 15% de celulosa microcristalina; desde 0,5% hasta 10%, en particular desde 1% hasta 4%, y más particularmente aún aproximadamente 2% de HPMC; y desde 0,1% hasta 4%, en particular desde 0,5% hasta 2%, y más particularmente aún aproximadamente 1,5% de estearato de magnesio.

35 35 La lactosa es también un componente de la composición y puede usarse en cantidades variables para conseguir el peso total deseado del comprimido. Por ejemplo, si para una única unidad de dosificación, el peso combinado de todos los componentes con excepción de la lactosa es de 36,77 mg, entonces pueden añadirse 63,23 mg de lactosa para conseguir un peso total de la unidad de dosificación de 100 mg. Si para una única unidad de dosificación, el peso combinado de todos los componentes con excepción de la lactosa es de 73,54 mg, entonces pueden añadirse 126,46 mg de lactosa para conseguir un peso total de la unidad de dosificación de 200 mg. Como se entenderá en la técnica, tales cantidades de pesos de los componentes pueden aumentarse proporcionalmente para producir la composición de carga. Generalmente, la lactosa comprende aproximadamente 25% hasta 70% en peso de la composición.

40 40 40 En un aspecto de esta forma de realización, puede incluirse opcionalmente la croscarmelosa sódica como un componente en la composición. Por consiguiente, puede incluirse en la composición desde 0% hasta 10% (es decir, 10% o menos), particularmente desde 2% hasta 4%, y más particularmente aún aproximadamente 3% en peso de croscarmelosa sódica.

50 50 50 En otro aspecto de esta forma de realización, puede incluirse opcionalmente ácido cítrico como un componente en la composición. Por consiguiente, puede incluirse en la composición desde 0% hasta 10% (es decir, 10% o menos), particularmente desde 0,1% hasta 1,25%, y más particularmente aún aproximadamente 0,25% en peso de ácido cítrico.

55 55 55 Además, en la composición puede incluirse uno o más de ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico y EDTA.

60 60 60 En una segunda forma de realización de esta invención, la composición farmacéutica comprende desde 1% hasta 20% en peso de la composición de un inhibidor de la absorción del colesterol, tal como ezetimibe; desde 1% hasta 80% en peso de la composición de al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, tal como una estatina; y al menos un agente estabilizante en una cantidad desde 0,005% hasta 10% en peso de la composición, y particularmente desde 0,01% hasta 5%, y más particularmente desde 0,01% hasta 2%.

65 65 65 En un aspecto de esta forma de realización, el agente estabilizante es un antioxidante. En otro aspecto, el antioxidante se selecciona del grupo constituido por hidroxianisol butilado, ácido cítrico y edetato disódico y mezclas de los mismos.

65 65 65 En otro aspecto de esta forma de realización, la composición además comprende uno o más componentes seleccionados del grupo constituido por laurilsulfato sódico, croscarmelosa sódica, povidona, celulosa microcristalina y lactosa monohidratada.

## ES 2 303 603 T3

En una tercera forma de realización de esta invención se proporciona una unidad de dosificación oral que comprende desde 5 mg hasta 20 mg, y particularmente 10 mg, de ezetimibe; desde 5 mg hasta 80 mg, y particularmente una cantidad de dosificación seleccionada de 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg, de simvastatina; y desde 0,002 mg hasta 0,004 mg de BHA por mg de simvastatina. Más particularmente, la composición también comprende opcionalmente desde 0,0005 mg hasta 0,001 mg de propilgalato por mg de simvastatina. Por ejemplo, la composición puede comprender desde 0,01 mg hasta 16 mg, y particularmente desde 0,02 mg hasta 0,16 mg de BHA, y puede comprender además desde 0,001 mg hasta 0,05 mg, y particularmente desde 0,005 mg hasta 0,04 mg de propilgalato. Aunque no es necesario, resulta de preferencia la inclusión del propilgalato en la composición.

10 En un aspecto de la tercera forma de realización, la unidad de dosificación comprende además desde 1 mg hasta 640 mg, y particularmente desde 15 mg hasta 120 mg de celulosa microcristalina; desde 0,5 mg hasta 80 mg, y particularmente desde 2 mg hasta 16 mg de HPMC; desde 0,1 mg hasta 32 mg, y particularmente desde 1,5 mg hasta 12 mg de estearato de magnesio; y lactosa.

15 Como se discutió anteriormente, la cantidad de lactosa en una unidad de dosificación es una cuestión de elección, y puede seleccionarse para conseguir el peso total deseado del comprimido. Generalmente, pueden utilizarse aproximadamente 1000 mg o menos de lactosa por unidad de dosificación, por ejemplo desde aproximadamente 25 mg hasta 1000 mg, para producir una unidad de dosificación de tamaño práctico.

20 En otro aspecto de la tercera forma de realización, puede incluirse opcionalmente croscarmelosa sódica como un componente en la composición. Por ejemplo, una unidad de dosificación oral puede contener desde 0 mg hasta 80 mg (es decir, 80 mg o menos) de croscarmelosa sódica, y particularmente desde 3 mg hasta 24 mg de croscarmelosa sódica.

25 En otro aspecto de la tercera forma de realización, puede incluirse opcionalmente ácido cítrico como un componente en la composición. Por ejemplo, una unidad de dosificación oral puede contener desde 0 mg hasta 80 mg (es decir, 80 mg o menos), y particularmente desde 0,25 mg hasta 2 mg de ácido cítrico.

30 Además, pueden incluirse opcionalmente uno o más de ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico y EDTA en la unidad de dosificación.

En una cuarta forma de realización de esta invención, se proporciona un procedimiento para tratar una o más enfermedades asociadas con una afección vascular en un paciente con necesidad de tal tratamiento administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de esta invención. Se proporciona 35 también un procedimiento para tratar una o más enfermedades asociadas con una afección vascular en un paciente con necesidad de tal tratamiento administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de esta invención.

40 En un aspecto de todas las formas de realización de esta invención, la cantidad de ezetimibe por unidad de dosificación es de 10 mg, y la cantidad de simvastatina por unidad de dosificación se selecciona de:

(a) 5 mg, en la que la simvastatina es desde el 1% hasta el 20%, y particularmente el 5% en peso de la composición;

45 (b) 10 mg, en la que la simvastatina es desde el 1% hasta el 20%, y particularmente el 10% en peso de la composición;

(c) 20 mg, en la que la simvastatina es desde el 2% hasta el 20%, y particularmente el 10% en peso de la composición;

50 (d) 40 mg, en la que la simvastatina es desde el 4% hasta el 20%, y particularmente el 10% en peso de la composición; y

(e) 80 mg, en la que la simvastatina es desde el 8% hasta el 20%, y particularmente el 10% en peso de la composición.

Más específicamente, cuando la cantidad de simvastatina es el 5% en peso de la composición, entonces la cantidad de ezetimibe es el 10% en peso de la composición, y cuando la cantidad de simvastatina es el 10% en peso de la 60 composición, entonces la cantidad de ezetimibe se selecciona de:

(a) 1% hasta el 20%, y particularmente el 10% en peso de la composición;

(b) 1% hasta el 20%, y particularmente el 5% en peso de la composición;

(c) 1% hasta el 20%, y particularmente el 2,5% en peso de la composición; y

(d) 1% hasta el 20%, y particularmente el 1,25% en peso de la composición.

## ES 2 303 603 T3

En otro aspecto de todas las formas de realización de esta invención, se incluyen BHA y propilgalato dentro de la composición.

En aún otro aspecto de todas las formas de realización de esta invención, el ácido ascórbico está ausente de la composición. Particularmente, el ácido ascórbico está ausente de la composición, y las unidades de dosificación de comprimidos formados a partir de la composición de carga no tienen una película de recubrimiento sobre las comprimidos.

En otro aspecto más de todas las formas de realización de esta invención, el almidón pregelatinizado está ausente de la composición. Particularmente, el almidón pregelatinizado y el ácido ascórbico están ambos ausentes de la composición. Más particularmente, el almidón pregelatinizado y el ácido ascórbico están ambos ausentes de la composición, y BHA y propilgalato están ambos incluidos dentro de la composición.

Un ejemplo dentro del alcance de esta invención incluye una composición que comprende ezetimibe, simvastatina, BHA y propilgalato, en la que están ausentes de la composición uno o ambos de ácido ascórbico y almidón pregelatinizado. Otro ejemplo incluye una unidad de dosificación farmacéutica en forma de comprimido que comprende ezetimibe, simvastatina, BHA y propilgalato, en la que tanto el ácido ascórbico como la película de recubrimiento sobre el comprimido están ausentes de la unidad de dosificación, o más particularmente en la que el ácido ascórbico, el almidón pregelatinizado y la película de recubrimiento sobre el comprimido están todos ausente en la unidad de dosificación.

Se utiliza un líquido de granulación para aglomerar los polvos de la carga para mejorar las propiedades de procesamiento del material de carga. Para la presente composición, resulta adecuado usar una mezcla de etanol y agua como el líquido de granulación. Pueden usarse proporciones variables de agua:etanol, por ejemplo en el intervalo de 10:1 a 25 1:3 de agua con respecto al etanol en una base volumétrica. En particular, el líquido de granulación es una proporción 3:1, en una base volumétrica, de agua con respecto a etanol. La cantidad total de líquido de granulación añadida puede variar según la escala de la operación. Un intervalo usual para el líquido de granulación según lo utilizado con la 30 presente composición es desde aproximadamente 15 hasta 30% en peso de la composición, y particularmente aproximadamente 25%. El líquido de granulación se elimina usando las técnicas conocidas en la técnica tales como el secado en bandejas, secado en lecho fluido, secado con microondas y secado en vacío previo a la compresión del material de carga para formar los comprimidos.

La presente composición farmacéutica en forma de carga y de comprimido puede prepararse por el siguiente procedimiento. Se mezclan la lactosa, la celulosa microcristalina, la simvastatina, el ezetimibe, la hidroxipropil metilcelulosa y la croscarmelosa sódica en un granulador mezclador de alto cizallamiento para asegurar la distribución uniforme de cada componente. El disolvente de granulación se prepara disolviendo el BHA y el propilgalato en etanol y el ácido cítrico se disuelve en agua. A continuación se mezclan las soluciones acuosa y de etanol y se vaporizan sobre el lecho del polvo en el granulador mezclador de alto cizallamiento. A continuación se seca y se tamiza la masa húmeda resultante. Posteriormente se lubrica por medio de la adición de estearato del magnesio. La mezcla final del 40 polvo lubricada se comprime para formar los comprimidos.

Los siguientes son ejemplos más específicos de unidades de dosificación oral. Las unidades de dosificación oral descritas en los Ejemplos 1-6 pueden producirse a partir de composiciones de carga en la escala adecuada usando el procedimiento descrito anteriormente.

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

## ES 2 303 603 T3

Ejemplo 1

5	Componente	Cantidad (mg)
10	Simvastatina	5,0
15	Ezetimibe	10,0
20	Celulosa Microcristalina	15,0
25	Lactosa	63,23
30	HPMC	2,0
35	Croscarmelosa Sódica	3,0
40	Ácido Cítrico	0,25
45	Propilgalato	0,005
50	BHA	0,02
55	Estearato de Magnesio	1,5
60	Peso Total del Comprimido	100,0

Ejemplo 2

35	Componente	Cantidad (mg)
40	Simvastatina	10,0
45	Ezetimibe	10,0
50	Celulosa Microcristalina	15,0
55	Lactosa	58,23
60	HPMC	2,0
65	Croscarmelosa Sódica	3,0
70	Ácido Cítrico	0,25
75	Propilgalato	0,005
80	BHA	0,02
85	Estearato de Magnesio	1,5
90	Peso Total del Comprimido	100,0

## ES 2 303 603 T3

Ejemplo 3

5	Componente	Cantidad (mg)
10	Simvastatina	20,0
15	Ezetimibe	10,0
20	Celulosa Microcristalina	30,0
25	Lactosa	126,45
	HPMC	4,0
	Croscarmelosa Sódica	6,0
	Ácido Cítrico	0,5
	Propilgalato	0,01
	BHA	0,04
	Estearato de Magnesio	3,0
	<b>Peso Total del Comprimido</b>	<b>200,0</b>

Ejemplo 4

30	Componente	Cantidad (mg)
35	Simvastatina	40,0
40	Ezetimibe	10,0
45	Celulosa Microcristalina	60,0
50	Lactosa	262,90
55	HPMC	8,0
	Croscarmelosa Sódica	12,0
	Ácido Cítrico	1,0
	Propilgalato	0,02
	BHA	0,08
	Estearato de Magnesio	6,0
	<b>Peso Total del Comprimido</b>	<b>400,0</b>

60

65

ES 2 303 603 T3

Ejemplo 5

5	Componente	Cantidad (mg)
10	Simvastatina	80,0
15	Ezetimibe	10,0
20	Celulosa Microcristalina	120,0
25	Lactosa	535,84
	HPMC	16,0
30	Croscarmelosa Sódica	24,0
	Ácido Cítrico	2,0
	Propilgalato	0,04
	BHA	0,16
	Estearato de Magnesio	12,0
	Peso Total del Comprimido	800,0

Ejemplo 6

35	Componente	Cantidad (mg)
40	Simvastatina	10,0
45	Ezetimibe	10,0
50	Celulosa Microcristalina	40,0
55	Lactosa	98,98
	HPMC	20,0
	Croscarmelosa Sódica	20,0
	Ácido Cítrico	0
	Propilgalato	0
	BHA	0,02
	Estearato de Magnesio	1,0
	Peso Total del Comprimido	200,0

60

65

# ES 2 303 603 T3

La unidad de dosificación oral que se describe en el Ejemplo 7 puede prepararse como se describió anteriormente.

## Ejemplo comparativo 7

5	<b>Granulación del Ezetimibe:</b>	mg/comprimido
10	<b>Componente</b>	
15	<b>Ezetimibe</b>	10,0
20	<b>Lactosa</b>	53,74
25	<b>Celulosa Microcristalina</b>	20,0
30	<b>Croscarmelosa Sódica</b>	8,0
35	<b>Povidona</b>	4,0
40	<b>BHA</b>	0,01
45	<b>Ácido Ascórbico</b>	2,5
50	<b>Ácido Cítrico</b>	1,25
	<b>Granulación de la Simvastatina:</b>	
	<b>Componente</b>	
30	<b>Simvastatina (BHA al 0,025%)</b>	10,0
35	<b>Lactosa</b>	21,87
40	<b>Celulosa Microcristalina</b>	10,0
45	<b>Croscarmelosa Sódica</b>	4,0
50	<b>Povidona</b>	2,0
	<b>BHA</b>	0,005
	<b>Ácido Ascórbico</b>	1,25
	<b>Ácido Cítrico</b>	0,625
	<b>Lubricante</b>	
	<b>Estearato de Magnesio</b>	0,75
	<b>Peso Total</b>	150,0

55      *Granulación del Ezetimibe:* Se disolvió el BHA y el ácido cítrico en las cantidades descritas anteriormente para la granulación del ezetimibe en una mezcla 70:30 de agua/alcohol. Se disolvió la povidona (PVP) y el ácido ascórbico en las cantidades descritas anteriormente para la granulación del ezetimibe en agua. Se mezclaron el ezetimibe, la lactosa, la mitad de la croscarmelosa sódica y la mitad de la celulosa microcristalina en las cantidades descritas anteriormente para la granulación del ezetimibe en un mezclador de Hobart. Mientras se realizaba la mezcla, se añadió la solución de BHA descrita anteriormente a la mezcla del ezetimibe. Se granuló la mezcla resultante usando la solución de povidona/ácido ascórbico descrita anteriormente. Se granuló la masa húmeda resultante como se describió anteriormente y a continuación se mezcló con la otra mitad de la croscarmelosa sódica y de la celulosa microcristalina.

65      *Granulación de la Simvastatina:* Se disolvió el BHA y el ácido cítrico en las cantidades descritas anteriormente para la granulación de la simvastatina en una mezcla 7:3 de agua/alcohol. Se disolvió la povidona (PVP) y el ácido ascórbico en las cantidades descritas anteriormente para la granulación de la simvastatina en agua. Se mezclaron la

## ES 2 303 603 T3

simvastatina, la lactosa, la mitad de la croscarmelosa sódica y la mitad de la celulosa microcristalina en las cantidades descritas anteriormente para la granulación de la simvastatina en un mezclador de Hobart. Mientras se realizaba la mezcla, se añadió la solución de BHA descrita anteriormente a la mezcla de la simvastatina. Se granuló la mezcla resultante usando la solución de povidona/ácido ascórbico descrita anteriormente. Se granuló la masa húmeda resultante como se describió anteriormente y a continuación se mezcló con la otra mitad de la croscarmelosa sódica y de la celulosa microcristalina.

5 *Gránulos del Compuesto:* Los gránulos del ezetimibe y los gránulos de la simvastatina se mezclaron juntos en un mezclador de Turbula. Se mezcló el estearato del magnesio con la mezcla de gránulos y se comprimió para formar los 10 comprimidos de una manera similar a la descrita anteriormente.

Por consiguiente, en otra forma de realización, la presente invención proporciona una combinación terapéutica que comprende (a) una primera cantidad de desde 1% hasta 20% en peso de al menos un inhibidor de la absorción de esterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo y desde 0.005% hasta 10% en peso 15 de al menos un primer agente estabilizante; y (b) una segunda cantidad de desde 1% hasta 80% en peso de al menos un inhibidor de la HMG CoA reductasa y desde 0,005% hasta 10% en peso de al menos un segundo agente estabilizante, en la que la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento o prevención de la aterosclerosis. El primer agente estabilizante y el segundo agente estabilizante pueden 20 ser iguales o pueden ser químicamente diferentes e incluyen por ejemplo los agentes estabilizantes presentados anteriormente.

Según se usa en este documento, “combinación terapéutica” significa la administración de dos o más agentes terapéuticos, tales como inhibidor(es) de la absorción de esterol(es) e inhibidor(es) de la HMG CoA reductasa, para 25 prevenir o para tratar la aterosclerosis o cualquiera de sus afecciones asociadas, tal como se discutió anteriormente. Tal administración incluye la coadministración de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en un único comprimido o cápsula que tiene una proporción fijada de ingredientes activos o en cápsulas 30 múltiples, separadas para cada agente terapéutico. También, tal administración incluye el uso de cada tipo de agente terapéutico en una manera consecutiva. En cualquier caso, el tratamiento que usa la terapia de combinación proporcionará efectos beneficiosos para tratar la afección aterosclerótica. Una ventaja potencial de la terapia de combinación 35 descrita en este documento puede ser una reducción en la cantidad requerida de un compuesto terapéutico individual o la cantidad total general de compuestos terapéuticos que son eficaces para tratar la afección aterosclerótica. Al usar una combinación de agentes terapéuticos, pueden reducirse los efectos laterales de los compuestos individuales en comparación con una monoterapia, lo que mejora el cumplimiento del paciente. También, los agentes terapéuticos pueden seleccionarse para proporcionar una variedad más amplia de efectos complementarios o de mecanismos de acción complementarios.

Las dosis eficaces con excepción de las dosificaciones particulares según se describieron anteriormente en este documento pueden resultar aplicables como consecuencia de variaciones en la sensibilidad del mamífero tratado para cualquiera de las indicaciones para los agentes activos usados en la presente invención según se indicó anteriormente.

40 Se pretende, por consiguiente, que la invención esté definida por el alcance de las siguientes reivindicaciones y que tales reivindicaciones se interpreten tan ampliamente como sea razonable.

45

50

55

60

65

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende desde 1% hasta 20% en peso de un inhibidor de la absorción de colesterol, desde 1% hasta 80% en peso de simvastatina; desde 0,01% hasta 2% en peso de al menos un agente estabilizante, y ácido cítrico hasta un máximo de 10% en peso, a condición de que la composición no comprenda ácido ascórbico.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1 en la que el peso % de ácido cítrico es desde 0,1% hasta 1,25%.
- 15 3. La composición de la reivindicación 2 en la que el peso % de ácido cítrico es de aproximadamente 0,25%.
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que el agente estabilizante se selecciona del grupo constituido por hidroxianisol butilado (BHA), 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (BHT), propilgalato, edetato disódico, metabisulfito de calcio y combinaciones de los mismos.
- 15 5. La composición de la reivindicación 4 en la que el agente estabilizante se selecciona de BHA, propilgalato y una combinación de los mismos.
- 20 6. La composición de la reivindicación 5 en la que el otro agente estabilizante es una combinación de BHA y propilgalato.
7. La composición de la reivindicación 5 o reivindicación 6 en la que el peso % de BHA es desde 0,01% hasta 0,05%.
- 25 8. La composición de la reivindicación 7 que comprende aproximadamente 0,02% de BHA.
9. La composición de la reivindicación 6 en la que el peso % de propilgalato es 0,2% o menos.
- 30 10. La composición de la reivindicación 9 que comprende desde 0,001% hasta 0,05% en peso de propilgalato.
11. La composición de la reivindicación 10 que comprende aproximadamente 0,005% en peso de propilgalato.
- 35 12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que además comprende desde 5% hasta 20% en peso de celulosa microcristalina; desde 1% hasta 4% en peso de hidroxipropil metilcelulosa; y desde 0,5% hasta 2% en peso de estearato de magnesio.
13. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que además comprende hasta 10% en peso de croscarmelosa sódica.
- 40 14. La composición de la reivindicación 13 que comprende desde 2% hasta 4% en peso de croscarmelosa sódica.
15. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en la que el inhibidor de absorción de colesterol es ezetimibe.
- 45 16. La composición de la reivindicación 15 que comprende desde 1,25% hasta 10% de ezetimibe, y desde 1% hasta 20% de simvastatina.
17. La composición de la reivindicación 16 que comprende desde 5% hasta 10% de simvastatina.
- 50 18. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 que no comprende almidón pregelatinizado.
19. La composición de la reivindicación 1 en la forma de una unidad de dosificación oral.
- 55 20. La composición de la reivindicación 19 que comprende desde 5 mg hasta 20 mg de ezetimibe; desde 5 mg hasta 80 mg de simvastatina; desde 0,002 mg hasta 0,004 mg de BHA por mg de simvastatina, y hasta 80 mg de ácido cítrico.
21. La composición de la reivindicación 20 que comprende desde 0,25% hasta 2% de ácido cítrico.
- 60 22. La composición de la reivindicación 20 o reivindicación 21 que comprende 10 mg de ezetimibe y una cantidad de dosificación de simvastatina seleccionada de 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg.
23. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22 que además comprende 0,0005 mg hasta 0,001 mg de propilgalato por mg de simvastatina.
- 65 24. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23 que además comprende desde 1 mg hasta 640 mg de celulosa microcristalina; desde 0,5 mg hasta 80 mg de hidroxipropil metilcelulosa; desde 0,1 mg hasta 32 mg de estearato de magnesio; y desde 25 mg hasta 1000 mg de lactosa.

## ES 2 303 603 T3

25. La composición de la reivindicación 24 que comprende desde 15 mg hasta 120 mg de celulosa microcristalina; desde 2 mg hasta 16 mg de hidroxipropil metilcelulosa; y desde 1,5 hasta 12 mg de estearato de magnesio.
- 5 26. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 25 que además comprende hasta 80 mg de croscarmelosa sódica.
27. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 26 en la forma de un comprimido que no tiene una película de recubrimiento.
- 10 28. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 27 que no comprende almidón pregelatinizado.
29. Una composición farmacéutica según la reivindicación 19 constituida esencialmente por:
- 15 10,0 mg de simvastatina;
- 10,0 mg de ezetimibe;
- 20 15,0 mg de celulosa microcristalina;
- 20 58,23 mg de lactosa;
- 25 2,0 mg de HPMC;
- 30 3,0 mg de croscarmelosa sódica;
- 0,25 mg de ácido cítrico;
- 30 0,005 mg de propilgalato;
- 30 0,02 mg de BHA; y
- 35 1,5 mg de estearato de magnesio.
30. Una composición farmacéutica según la reivindicación 19 constituida esencialmente por:
- 40 20,0 mg de simvastatina;
- 40 10,0 mg de ezetimibe;
- 45 30,0 mg de celulosa microcristalina;
- 45 126,45 mg de lactosa;
- 50 4,0 mg de HPMC;
- 50 6,0 mg de croscarmelosa sódica;
- 55 0,5 mg de ácido cítrico;
- 55 0,01 mg de propilgalato;
- 55 0,04 mg de BHA; y
- 55 3,0 mg de estearato de magnesio.
- 60 31. Una composición farmacéutica según la reivindicación 19 constituida esencialmente por:
- 60 40,0 mg de simvastatina;
- 65 10,0 mg de ezetimibe;
- 65 60,0 mg de celulosa microcristalina;
- 65 262,90 mg de lactosa;

## ES 2 303 603 T3

8,0 mg de HPMC;  
12,0 mg de croscarmelosa sódica;  
5 1,0 mg de ácido cítrico;  
0,02 mg de propilgalato;  
10 0,08 mg de BHA; y  
6,0 mg de estearato de magnesio.

15 32. Una composición farmacéutica según la reivindicación 19 constituida esencialmente por:

80,0 mg de simvastatina;  
10,0 mg de ezetimibe;  
20 120,0 mg de celulosa microcristalina;  
535,84 mg de lactosa;  
16,0 mg de HPMC;  
25 24,0 mg de croscarmelosa sódica;  
2,0 mg de ácido cítrico;  
30 0,04 mg de propilgalato;  
0,16 mg de BHA; y  
12,0 mg de estearato de magnesio.

35 33. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de la hiperlipidemia o en el tratamiento o prevención de la enfermedad aterosclerótica y eventos tales como el infarto de miocardio.

40

45

50

55

60

65