

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
12 juillet 2012 (12.07.2012)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/093227 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 47/48 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
C07D 207/34 (2006.01) A61P 31/06 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2012/000008

(22) Date de dépôt international :

6 janvier 2012 (06.01.2012)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

11/00060 7 janvier 2011 (07.01.2011) FR

(72) Inventeurs; et

(71) Déposants : JACQUOT épouse GUILMIN, Liliane
[FR/FR]; 1422, chemin du Val Martin, F-06560 Valbonne
(FR). DJIAN, Jacques [FR/FR]; 450 Chemin du Vallon
des gardes bas, F-13100 Aix en Provence (FR).

(74) Mandataire : TECH@PI; Le Haut-Sartoux, 5, rue de Go-
nelle, F-06560 Valbonne Sophia-Antipolis (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : PRODRUGS FOR DISPENSING A STATIN TO THE LIVER

(54) Titre : PROMÉDICAMENTS POUR UNE DÉLIVRANCE AU NIVEAU DU FOIE D'UNE STATINE

(57) Abstract : The invention relates to a prodrug intended to be specifically dispensed to the liver. The invention relates to a pro-drug with the general formula (I) X—R, wherein X is a therapeutic agent, the site of action of which is the liver and R is a saturated or unsaturated, straight or branched fatty acid, including 3 to 12 carbon atoms, optionally substituted with one or more hydroxyl groupings, halogen atom and cyclic hydrocarbon including 3 to 6 carbon atoms, or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof. The invention also relates to a pharmaceutical composition containing at least one prodrug according to the invention associated with a suitable carrier, specifically for oral delivery. The invention further relates to the use of a prodrug according to the invention or of a pharmaceutical composition in the preparation of a drug for treating or preventing various diseases.

(57) Abrégé : Promédicament pour une délivrance spécifique au niveau du foie. L'invention concerne un promédicament selon la formule générale (I) X—R dans laquelle X représente un agent thérapeutique dont le site d'action est le foie et R représente un acide gras saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant de 3 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupement hydroxyle, atome d'halogène, et hydrocarbure cyclique comprenant de 3 à 6 atomes de carbone, ou un sel ou stéréoisomère de celui-ci pharmaceutiquement acceptable. Elle concerne également une composition pharmaceutique contenant au moins un promédicament selon l'invention associé à un véhicule approprié, plus particulièrement pour une administration orale. Utilisation d'un promédicament selon l'invention ou d'une composition pharmaceutique dans la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prévention de diverses maladies.

WO 2012/093227 A1

PROMÉDICAMENTS POUR UNE DÉLIVRANCE AU NIVEAU DU FOIE D'UNE STATINE

5 L'invention concerne de nouveaux promédicaments, leur préparation et leur utilisation. Les promédicaments selon l'invention peuvent être utilisés pour délivrer des agents thérapeutiques au niveau du foie avec une spécificité tissulaire élevée, notamment des statines.

10 Un promédicament ou prodrogue est une substance pharmacologique, ou médicament, qui est administré sous une forme inactive. Une fois administré, le promédicament est métabolisé in vivo en un métabolite actif. On utilise généralement un promédicament pour optimiser l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion. Il est généralement conçu pour améliorer la biodisponibilité orale, voire pour augmenter la sélectivité du produit pour la cible visée.

15 Les agents thérapeutiques d'intérêt dans le cadre de cette invention peuvent être tout agent dont le site d'action est le foie, par exemple les médicaments anti-cancéreux, anti-parasitaires, hypolipémiants, anti-diabétiques, ou bien des agents thérapeutiques utilisés dans les maladies métaboliques.

20 Par site d'action au niveau du foie selon l'invention, on entend que la molécule thérapeutique présente son activité au niveau du foie.

Parmi les agents anti-cancéreux utilisés pour traiter le cancer du foie, on peut citer par exemple les dérivés du 5-fluoro-uracil (5-FU), Mitomycins, Sorafenib.

25 Parmi les agents hypoglycémiants oraux agissant au niveau du foie, on peut citer par exemple les dérivés biguanides (metformine, Glucophage ®) ou les agents inhibiteurs de l'alpha-glucosidase.

Parmi les agents hypolipémiants agissant au niveau du foie, on peut citer par exemple les fibrates ou les statines.

30 Dans la présente invention, les statines sont plus particulièrement décrites en tant qu'agent thérapeutique. Ceci ne doit pas pour autant réduire l'étendue des promédicaments décrits dans la présente invention.

35 Les statines forment une classe d'hypolipidémiantes utilisés comme médicaments pour baisser la cholestérolémie des personnes à risque cardiovasculaire. Les statines exercent leurs effets hypolipémiants à travers l'inhibition, au niveau du foie, de l'enzyme clé de la synthèse du cholestérol, la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG CoA reductase). Cet effet est dose-dépendant.

Les statines connues sont notamment la fluvastatine (acide (6E)-7-[3-(4-fluorophényl)-1-(propan-2-yl)-1*H*-indol-2-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-énoïque), la pravastatine ou acide (3*R*,5*R*)-3,5-dihydroxy-7-((1*R*,2*S*,6*S*,8*R*,8*aR*)-6-hydroxy-2-méthyl-8-[[2*S*]-2-méthylbutanoyl] oxy}-1,2,6,7,8,8*a*-hexahydronaphthalén-1-yl) heptanoïque, l'atorvastatine ou acide (3*R*,5*R*)-7-[2-(4-fluorophényl)-3-phényl-4-(phényl carbamoyl)-5-(propan-2-yl)-1*H*-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoïque, la rosuvastatine ou acide 7-{4-(4-Fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl}-3, 5-dihydroxyhept-6-énoïque, la cérivastatine ou acide 7-(4-(4-fluorophenyl)-5-(methoxyméthyl)-2,6-bis(1-méthylethyl)-3-pyridinyl)-3,5-dihydroxy-(*S*-(*R**,*S**-(*E*))) 6-heptanoïque, et la pitivastatine ou acide (3*R*,5*S*,6*E*)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)quinolin-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-énoïque. Il est reconnu que les statines sont efficaces sur la diminution du taux de cholestérol dans le sang et sur la diminution du risque de survenue ou de récurrence de maladies résultants du rétrécissement ou de l'occlusion d'artères.

Les statines sont rapidement absorbées au niveau intestinal, puis pénètrent dans le foie par diffusion passive ou grâce à des transporteurs hépatiques. Elles y exercent leur effet hypolipidémiant puis sont ensuite rapidement métabolisées et excrétées via la bile. Pour cette raison, la biodisponibilité des statines est réduite, elle est dose dépendante jusqu'à un certain niveau et aux fortes doses, lorsqu'il y a saturation du métabolisme hépatique, les taux circulants de statines peuvent augmenter considérablement entraînant de nombreux effets indésirables.

Bien que le bénéfice / risque des statines soit très favorable notamment aux doses faibles et intermédiaires, de plus en plus de cas d'intolérance sont reportés en pratique clinique chez les patients traités aux plus fortes doses. Parmi ces effets indésirables, il existe notamment des effets musculaires et hépatiques. Les principaux effets indésirables observés affectent le système musculo-squelettique et sont la myalgie, les crampes, la réduction de la force musculaire ou fatigue, l'augmentation des créatines phospho kinases (CPK). Ces effets pouvant dans les cas les plus sévères entraîner des rhabdomyolyses. De récentes études estiment que le nombre de patients souffrants d'effets indésirables non sévères varie entre 5 et 10 % dans le cadre d'études cliniques randomisées et qu'il peut atteindre jusqu'à 20 % en pratique clinique (Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleve Clin J Med* 2011;78:393-403). Ces effets seraient d'ailleurs responsables de la faible observance après 2 ans de traitement qui est de 25 % chez les patients en prévention primaire et de 40 % chez les patients en prévention secondaire (Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288:462-7). Ces risques sont augmentés chez les patients vulnérables tels que les sujets âgés, les sujets insuffisants rénaux, les sujets présentant une modification génétique des

transporteurs hépatiques ou les sujets avec traitements concomitants interférant avec le métabolisme hépatique des statines, par exemple les fibrates, le Verapamil®, et chez qui l'exposition systémique est augmentée. Pour ce qui concerne les effets hépatiques, les études de pharmacovigilances des statines ont montré des élévations significatives (3 x ULN) des transaminases hépatiques rapportées avec une incidence de 1% aux faibles doses et 2-3% aux fortes doses (American Journal Cardiol. 2006 Apr 17;97(8A):77C-81C. An assessment of statin safety by hepatologists. David E. Cohen et al.). Ces élévations sont dose dépendantes et communes à toutes les statines. La majorité des augmentations surviennent dans les 3 premiers mois de traitement et requièrent un monitoring.

De ce fait, il existe un besoin de développer de nouveaux médicaments ou promédicaments, notamment de statine, capables d'éliminer ou au moins réduire les effets secondaires observés au cours des traitements, tout en préservant une activité spécifique liée à l'agent thérapeutique, une activité efficace voire améliorée.

Le document WO 2009/054682 décrit des promédicaments de l'atorvastatine sensés résoudre certains problèmes liés à l'administration de l'atorvastatine. Il décrit l'ester carboxyméthyle de l'atovarstatine en tant que promédicament.

Le document WO 2009/009152 décrit principalement des composés intermédiaires utilisés dans des procédés de préparation de la rosuvastatine. Seuls des intermédiaires de synthèse sont décrits pour aboutir in fine au composé thérapeutiquement efficace, la rosuvastatine.

Le document WO 2006/136408 décrit des composés intermédiaires utilisés dans des procédés de préparation de la rosuvastatine. L'ester n-butyl de la rosuvastatine est décrit en tant qu'intermédiaires de synthèse de la rosuvastatine.

Le document WO 2003/070717 décrit un procédé pour fabriquer des dérivés d'acide mévalonique inhibiteur de la HMG-CoA dans lequel certains dérivés intermédiaires du procédé sont des esters d'alkyle en C1-C7, lesquels dérivés sont hydrolysés pour donner le composé final thérapeutiquement efficace. Les exemples décrivent le procédé de préparation de la pitivastatine et de la fluvastatine.

Le document WO 2008/075165 décrit un nouveau procédé pour synthétiser l'atorvastatine et ses sels pharmaceutiquement acceptables, ledit procédé permettant de réduire le nombre d'étapes nécessaire pour convertir un composé de formule (I) en produit final désiré. Les seuls composés intermédiaires revendiquées sont les composés de formule II dans lesquels R1 et R2 forment ensemble avec les atomes d'oxygène un groupe cyclopentylidène ou cyclohexylidène.

Les inventeurs ont découvert de nouveaux promédicaments d'agents thérapeutiques qui de manière surprenante permettent d'avoir une bonne activité thérapeutique au niveau du foie tout en diminuant les effets secondaires. Ils ont plus particulièrement découverts de nouveaux promédicaments de statine qui de manière surprenante inhibent efficacement la synthèse du cholestérol au niveau hépatique tout en diminuant la toxicité musculaire et hépatique.

Ainsi, l'objet de l'invention est un promédicament selon la formule générale (I)



dans laquelle :

X représente un agent thérapeutique dont le site d'action est le foie,

R représente un acide gras saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant de 3 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupe hydroxyle, atome d'halogène, et hydrocarbure cyclique comprenant de 3 à 6 atomes de carbone, ou un sel ou stéréoisomère de celui-ci pharmaceutiquement acceptable.

Par agent thérapeutique dont le site d'action est le foie on entend par exemple les médicaments anti-cancéreux, anti-parasitaires, hypolipémiants, anti-diabétiques, ou bien des agents thérapeutiques utilisés dans les maladies métaboliques. Par statine on entend toute statine connue ou nouvellement mise au point ultérieurement, qui peut réagir avec un acide gras tel que défini ci-après, pour former un promédicament selon l'invention. La réaction chimique entre l'agent thérapeutique dont le site d'action est le foie et le radical R s'effectue de manière à ce qu'une fois hydrolysé au niveau du foie, le pro-médicament libère un agent thérapeutique actif. Lorsque la réaction chimique est réalisée entre une statine et un radical R, elle s'effectue par estérification sur la fonction acide commune à toute les statines. Les statines sont notamment celles citées ci-dessus et elles inhibent de manière spécifique la HMG-CoA réductase.

Par acide gras, on entend tout acide carboxylique à chaîne aliphatique non cyclique. Ils comprennent de 3 à 12 atomes de carbones et sont soit saturés, c'est à dire que tous les atomes de carbone sont saturés en hydrogène (sans double liaison), soit insaturés, c'est à dire qu'ils comportent une ou plusieurs doubles liaisons carbone-carbone, ils peuvent être conjugués (double liaison séparée par une simple liaison) ou non conjugués (double liaison séparée par 2 simples liaisons). Les acides gras peuvent être linéaires, c'est à dire à chaîne droite, ou bien

ramifiés, c'est à dire comprenant un ou plusieurs radicaux carbonés courts, notamment des radicaux méthyle et éthyle.

Par hydrocarbure cyclique, on entend les hydrocarbures dont la chaîne carbonée est cyclique. Ils comprennent les cycloalcanes, les cycloalcènes et les cycloalcynes. On peut citer notamment le cyclopropane, le cyclobutène et le cyclohexane.

Les promédicaments selon l'invention permettent d'obtenir une meilleure efficacité pharmaceutique des agents thérapeutiques hydrolysés et/ou une meilleure tolérance de ces derniers.

Dans un mode de réalisation préférentiel selon l'invention, l'agent thérapeutique X est choisi parmi les médicaments anti-cancéreux, anti-parasitaires, hypolipémiants, anti-diabétiques, ou bien des agents thérapeutiques utilisés dans les maladies métaboliques.

Dans un mode de réalisation plus préférentiel selon l'invention, l'invention concerne un promédicament de statine selon la formule générale (I)



dans laquelle :

X représente une statine choisie parmi la fluvastatine, la pravastatine, l'atorvastatine, la rosuvastatine, la cérivastatine et la pitivastatine,

R représente un acide gras saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant de 3 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupement hydroxyle, atome d'halogène, et hydrocarbure cyclique comprenant de 3 à 6 atomes de carbone,

ou un sel ou stéréoisomère de celui-ci pharmaceutiquement acceptable.

Les promédicaments de statine inhibent de façon préférentielle la synthèse du cholestérol au niveau hépatique (meilleure efficacité) tout en éliminant ou du moins réduisant les effets indésirables (meilleure tolérance). Ils permettent également de diminuer voire d'éliminer la toxicité hépatique. Ces promédicaments permettent de ce fait d'apporter un avantage considérable en terme de santé publique notamment pour les patients vulnérables et traités à fortes doses de statines.

Ainsi, les promédicaments de statine selon l'invention permettent d'augmenter la dose à administrer jusqu'à doubler celle-ci par rapport aux fortes doses utilisées à l'heure actuelle. Par exemple, on sait que la rosuvastatine est administrée à 40 mg à forte dose. Les promédicaments selon l'invention peuvent ainsi être administrés à une forte dose pouvant aller environ jusqu'à 80 mg équivalent de rosuvastatine et ce avec une meilleure tolérance pour le sujet traité. Un autre exemple est l'atorvastatine administrée à 80 mg à forte dose. Les promédicaments selon l'invention peuvent ainsi être administrés à une forte dose pouvant aller environ jusqu'à 160 mg équivalent d'atorvastatine (soit par exemple 184 mg de ProATV comme décrit dans l'exemple 4 ci-après), et ce avec une meilleure tolérance pour le sujet traité.

Le promédicament de statine selon l'invention présente un radical R représentant de préférence un acide gras saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié comprenant de 3 à 10 atomes de carbone, de préférence un acide gras saturé linéaire ou ramifié comprenant de 3 à 8 atomes de carbone.

Dans un mode préférentiel selon l'invention, le promédicament de statine est l'ester propanoïque, propaénoïque, butanoïque, butanénoïque, pentanoïque, pentaénoïque, hexanoïque, hexaénoïque, heptanoïque ou heptaénoïque de la fluvastatine, la pravastatine, l'atorvastatine, la rosuvastatine, la cérivastatine et la pitivastatine, ou son sel ou stéréoisomère pharmaceutiquement acceptable.

Dans un mode encore plus préférentiel selon l'invention, le promédicament de statine est :

- l'ester butanoïque, pentanoïque, hexanoïque ou heptanoïque de la fluvastatine, la pravastatine, l'atorvastatine, la rosuvastatine, la cérivastatine et la pitivastatine,
- l'ester pentaénoïque en C₃ et C₄ de la fluvastatine, la pravastatine, l'atorvastatine, la rosuvastatine, la cérivastatine et la pitivastatine.

Dans un mode très préférentiel selon l'invention, le promédicament de statine est l'ester pentaénoïque en C₃ et C₄ de l'atorvastatine et l'ester butanoïque de l'atorvastatine.

Un autre objet selon l'invention est une composition pharmaceutique contenant au moins un promédicament selon l'invention, associé à un véhicule approprié. La composition pharmaceutique selon l'invention est préférentiellement appropriée pour être administrée par voie orale. Lorsqu'on administre le promédicament selon l'invention à l'homme par voie orale, il peut se présenter sous forme d'une formulation solide, telle que, poudre, granules, comprimés, ou capsules, par exemple, ou sous forme d'une formulation liquide préférentiellement contenue dans une capsule, ou d'un sirop. Lorsqu'il est sous forme d'un comprimé (péliculé ou non), on peut utiliser n'importe quel véhicule pharmaceutique approprié à la formulation de telles compositions solides, par exemple la cellulose microcristalline, le lactose monohydrate, le crosscarmellose, le polysorbate 80, l'hydroxypropyl cellulose, le stéarate de magnésium,

l'amidon, le lactose, le glucose, le riz, la farine et la craie, et des agents de pelliculage. Le composé peut également être sous forme d'une gélule à ingérer, constituée par exemple de gélatine, contenant le composé en solution, suspension ou émulsion, ou sous forme d'un sirop, d'une solution, d'une émulsion ou d'une suspension. Les véhicules pharmaceutiques appropriés
5 sont par exemple les agents dispersants, désintégrants, stabilisants, anti-oxydants (parmi lesquels les oméga-3 tels que l'acide éicosapentaénoïque (EPA) ou l'acide docosahexaénoïque (DHA) ou les oméga-6), adsorbants, les agents visant à améliorer l'absorption intestinale, les agents solubilisants, les SEDDS « self Emulsifying Drug Delivery System », auxquels on peut ajouter, pour les sirops, des agents aromatisants ou colorants. On envisage également des formulations à
10 libération prolongée, par exemple des comprimés contenant un enrobage entérosoluble. Tous les ingrédients et formes orales mises en œuvre auront pour but d'améliorer la bioefficacité des promédicaments selon l'invention.

Un autre objet selon l'invention est l'utilisation d'un promédicament selon l'invention, ou
15 d'une composition pharmaceutique selon l'invention, dans la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prévention de diverses maladies pour lesquelles le site d'action du médicament est situé au niveau du foie.

Un mode de réalisation préférentiel selon l'invention est l'utilisation d'un promédicament ou d'une composition pharmaceutique selon l'invention dans la préparation d'un médicament
20 pour le traitement ou la prévention de diverses maladies qui sont dues à un taux de cholestérol excessif dans le sang, notamment le risque de survenue ou de récurrence de l'infarctus du myocarde, de l'angine de poitrine, de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et de l'accident vasculaire cérébral. Ce mode de réalisation s'applique plus particulièrement aux promédicaments ou compositions pharmaceutiques de statines.

Ainsi, un autre mode de réalisation préférentiel selon l'invention est l'utilisation d'un promédicament ou d'une composition pharmaceutique dans la préparation d'un médicament
25 pour traiter l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale chronique, les cancers du côlon et du poumon, la réduction des fréquences des fractures lors de l'ostéoporose, la réduction de la progression du diabète, des thromboses veineuses profondes ou phlébites, la démence, la
30 maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaque et les infections.

Le procédé de préparation du promédicament selon l'invention s'effectue généralement en une étape, par réaction chimique d'un agent thérapeutique X avec un radical R. Cette réaction chimique permet de bloquer la liaison qui sera par la suite hydrolysée au niveau du foie.

Par exemple, le procédé de préparation du promédicament de statine selon l'invention s'effectue par estérification entre une molécule de statine et un dérivé hydroxylé d'acide gras. Le promédicament obtenu pourra être une forme amorphe ou une forme cristalline avec plusieurs polymorphes, et sera préférentiellement la forme cristalline la plus stable d'un point de vue thermodynamique. Il pourra ensuite être utilisé sous sa forme acide ou de sel. La réaction est présentée ci-dessous :



Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Exemple 1 : Préparation d'un comprimé oral à 92 mg de Pro-ATV (équivalent à 80 mg d'atorvastatine) comprenant l'ester butanoïque de l'atorvastatine sous sa forme cristalline la plus stable (ci-après nommé ProATV).

Pro-ATV	92 mg
---------	-------

Cellulose microcristalline	126.5 mg.
----------------------------	-----------

Lactose monohydrate	35 mg
---------------------	-------

Crosscarmellose	10 mg
-----------------	-------

Polysorbate 80	1.5 mg
----------------	--------

Hydroxypropyl Cellulose	2.0 mg
-------------------------	--------

Stéarate de Magnésium	3.0 mg
-----------------------	--------

Comprimé de 270 mg pelliculé (hypromellose, dioxyde de titane, talc, macrogol 6000, alcool isopropyl, et dichlorométhane).

Exemple 2 : Préparation d'une suspension orale comprenant l'ester pentaénoïque de l'atorvastatine avec une double liaison en C₃ et C₄.

La formulation est préparée extemporanément. Il s'agit d'une suspension à 5 mg/ml de ce composé dans du méthylcellulose à 0.5%.

Exemple 3 : Etude comparative de la capture hépatique de la fluvastatine et de l'atorvastatine versus leurs pro-médicaments respectifs.

Etude réalisée sur préparation d'hépatocytes humains et sur cellules HepG2. La réaction de capture a été initialisée par ajout des produits radiomarqués à la suspension de cellule. Après 2 minutes d'incubation, la réaction est arrêtée, et les échantillons préparés pour déterminer la quantité de produits capturé dans le foie par mesure de scintillation liquide. Dans les deux cas, les taux de radioactivité ont montré une plus grande capture hépatique avec les pro-médicaments comparés aux agents de référence.

Exemple 4 : Administration orale à l'homme du promédicament ester butanoïque de l'atorvastatine.

Cette étude mono-centrique, randomisée, ouverte, sur 2 périodes et 2 séquences, en cross-over, permet d'évaluer la tolérance, le profile pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamique (PD) de cette entité ProATV à la dose de 92 mg comparée à l'atorvastatine (ATV, Tahor®) à la dose équimolaire de 80 mg.

12 volontaires sains mâles, avec un taux de LDL-Cholestérol (LDL-C) compris entre 130 et 180 mg/dL et âgés de 18 à 55 ans ont sélectionnés pour la présente étude selon les critères suivants :

Les volontaires sains mâles sélectionnés et les sujets éligibles ont été randomisés dans les 14 jours suivant la visite de sélection.

Les sujets ont été randomisés dans :

- Séquence 1: période 1: ProATV (92 mg) – période 2: ATV (80 mg)
- Séquence 2: période 1: ATV (80 mg) – période 2: ProATV (92 mg)

La ProATV et l'ATV ont été administrés de J1 à J14 pour la période 1 et de J21 à J35 pour la période 2.

Les sujets ont été admis au centre clinique la veille de la première administration (J0 pour la période 1 et J20 pour la période 2). Ils y sont restés 48 h après la première administration de chaque période et ont quitté le site à J3 pour la période 1 et à J 23 pour la période 2.

Une période de lavage de 7 jours sous placebo a été observée entre les 2 périodes.

Les objectifs de l'étude sont :

Primaires :

Evaluer la tolérance générale de ProATV administrée par voies orale pendant 14 jours à des sujets males volontaires avec un LDL-C élevé.

Secondaires :

Evaluer le profil PK de l'atorvastatine et de ses principaux métabolites après 2 semaines de traitement de proATV ou d'atorvastatine.

Evaluer les effets PD de la proATV par la mesure de biomarqueurs tels que : cholestérol total, LDL-C, Apo B.

- 5 Evaluer la biodisponibilité relative de l'atorvastatine après administration de ProATV ou de l'atorvastatine à doses équimolaires.

Les produits administrés sont :

- 10 La ProATV (92 mg): sous forme d'un comprimé de ProATV à 92 mg correspondant à celui décrit dans l'exemple 1 ci-dessus.

Placebo : 1 comprimé oral d'aspect identique au produit testé.

- Les produits sont administrés à jeun avec un verre d'eau (environ 150 ml). Ni nourriture ni eau ne sont ensuite administrés pendant une période d'au moins 2 heures suivant
15 l'administration des produits.

Les critères d'évaluation sont :

- Pour la tolérance: les effets indésirables (EIs)/Effets indésirables sérieux (EISs), l'examen
20 physique, les signes vitaux (Pression artérielle, Fréquence cardiaque) , le poids et indice de masse corporelle, l'électrocardiogramme (ECG), l'hématologie (Hb, Ht, NFS, plaquettes), la biochimie (sodium, potassium, chlorure, bicarbonate, calcium, albumine, AST, ALT, phosphatase alcaline, bilirubine totale, CPK, créatinine, glucose, urée).

- Pour la PK de l' ATV et de ses métabolites (2-OH, 4-OH, et lactone) : la concentration (C_{max} ,
25 $C_{ss,max}$, $C_{ss,min}$), le temps pour atteindre le pic (t_{max}) de concentration, l'aire sous la courbe (ASC) et la clairance totale (CL/F) et la demi-vie ($T_{1/2}$).

Ces paramètres ont été évalués à J14 et J35.

Pour la PD : les taux de cholestérol total, LDL-C, Apo B, et HDL-C.

Ces paramètres ont été mesurés à J1, J14, J21 et J35.

30

Détermination du nombre de sujets :

Le nombre de sujets de 6 par séquence a été évalué en vue d'obtenir une première information concernant la tolérance, la PK et la PD de la proATV comparée à l'ATV.

35

La procédure :

Les échantillons pour l'analyse de la PK:

Pré-dose à J14 et J35 et à 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 48 et 72 heures.

Les échantillons (10 mL) sont prélevés dans des tubes réfrigérés et héparines avec
5 inhibiteurs d'estérases. Le plasma est obtenu par centrifugation (10 min à 1800 g et à 4°C) dans les 30 minutes après le prélèvement.

Les échantillons plasmatiques sont divisés en 2 aliquots de 1 mL et 4 aliquots de 0.5 mL et congelés immédiatement à -80°C.

Les échantillons pour l'analyse de la PD :

10 A J1 et à J21 (avant la 1ère dose), J14 et à J35 à la fin de chaque période.

La procédure est représentée dans la figure 1.

Les Résultats de l'étude sont les suivants:

15

Disposition, Démographie, Caractéristiques :

Tous les sujets randomisés ont reçu et terminé leur traitement conformément au protocole. Tous ont un LDL-C élevé au départ.

Tolérance :

20

Aucun sujet n'a interrompu l'étude.

Aucun problème de tolérance n'est observé.

Aucun paramètre biologique ou clinique n'est rapporté comme effet indésirable cliniquement significatif.

Pharmacocinétique :

25

Après l'administration des 2 produits, le taux d'absorption a été rapide (plus rapide pour la proATV comparé à l'ATV).

Le métabolite le plus important est, par ordre décroissant : 2-OH-ATV > ATV > 4-OH ATV.

La biodisponibilité relative de l'ATV et de ses métabolites après administration répétée
30 de ProATV 92 mg, à des sujets sains hyper-cholestérolémiques, est de 50% comparée au produit de référence, ATV 80 mg (dose équimolaire).

La demi-vie de l'ATV est comprise entre 10 et 15 h pour les 2 produits administrés.

Pharmacodynamie :

La baisse moyenne des taux de LDL-C, du cholestérol total et de l'ApoB après une dose répétée de 14 jours est similaire pour la ProATV et le produit de référence, l'ATV : -60%, - 50% et -50%, respectivement.

5 Une augmentation de 10% du taux de HDL-C est également observée avec les deux produits.

PK/PD :

Les données de PK/PD montrent que les effets des 2 produits sur les taux de LDL-C et de cholestérol total sont identiques en dépit d'une exposition plasmatique 50% plus basse pour la ProATV (Aire sous la courbe de l'atorvastatine et de ses métabolites) par comparaison à
10 l'atorvastatine.

Aucune corrélation entre les niveaux plasmatiques d'atorvastatine ou de ses hydroxymétabolites et la baisse du cholestérol total ou du LDL-C n'est retrouvée.

Conclusions:

15 L'administration répétée pendant deux semaines de ProATV 92 mg à jeun, s'avère bien tolérée.

La ProATV montre une efficacité similaire sur le profil lipidique (LDL-C et le Cholestérol total) comparé à l'atorvastatine, associé à une diminution de 50% de l'exposition
20 systémique. Cette diminution de l'exposition est communément associée à une diminution des effets indésirables tels que : myalgies, élévation des CPK, rhabdomyolyses.

La ProATV présente par conséquent un intérêt substantiel pour les 10% de patients qui traités à hautes doses de statines présentent des effets indésirables musculaires ainsi que pour des populations à risques telles que les sujets âgés, sujets sous traitement concomitants interférents
25 avec l'exposition systémique des statines ou pour certains sujets présentant un phénotype associé à une réduction de l'activité des transporteurs hépatiques conduisant à une augmentation de l'exposition plasmatique au produit et à ses métabolites. De même les effets observés sur les enzymes hépatiques sont moins marqués avec la proATV comparés à l'ATV à dose équimolaire. Les effets délétères hépatiques sont en général dose dépendant et la meilleure tolérance observée
30 pour la proATV constitue un avantage substantiel chez les patients nécessitant une thérapie à forte dose.

REVENDICATIONS

5

1. Promédicament de statine selon la formule générale (I)



10

dans laquelle :

X représente une statine choisie parmi la fluvastatine, la pravastatine, l'atorvastatine, la rosuvastatine, la cérivastatine et la pitivastatine,

15

R représente un acide gras saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant de 3 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupement hydroxyle, atome d'halogène, et hydrocarbure cyclique comprenant de 3 à 6 atomes de carbone,

ou un sel ou stéréoisomère de celui-ci pharmaceutiquement acceptable.

20

2. Promédicament de statine selon la revendication 3, caractérisé en ce que R représente un acide gras saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié comprenant de 3 à 10 atomes de carbone.

25

3. Promédicament de statine selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce que R représente un acide gras saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié comprenant de 3 à 8 atomes de carbone.

30

4. Promédicament de statine caractérisé en ce qu'il est l'ester propanoïque, propaénoïque, butanoïque, butanénoïque, pentanoïque, pentaénoïque, hexanoïque, hexaénoïque, heptanoïque ou heptaénoïque de la fluvastatine, la pravastatine, l'atorvastatine, la rosuvastatine, la cérivastatine et la pitivastatine, ou son sel ou stéréoisomère pharmaceutiquement acceptable.

35

5. Promédicament de statine selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il est l'ester pentaénoïque en C₃ et C₄ de la fluvastatine, la pravastatine, l'atorvastatine, la rosuvastatine, la cérivastatine et la pitivastatine.

6. Promédicament de statine selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est l'ester pentaénoïque en C₃ et C₄ de l'atorvastatine.

5 7. Promédicament de statine selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il est l'ester butanoïque de l'atorvastatine.

8. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un promédicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, associé à un véhicule approprié.

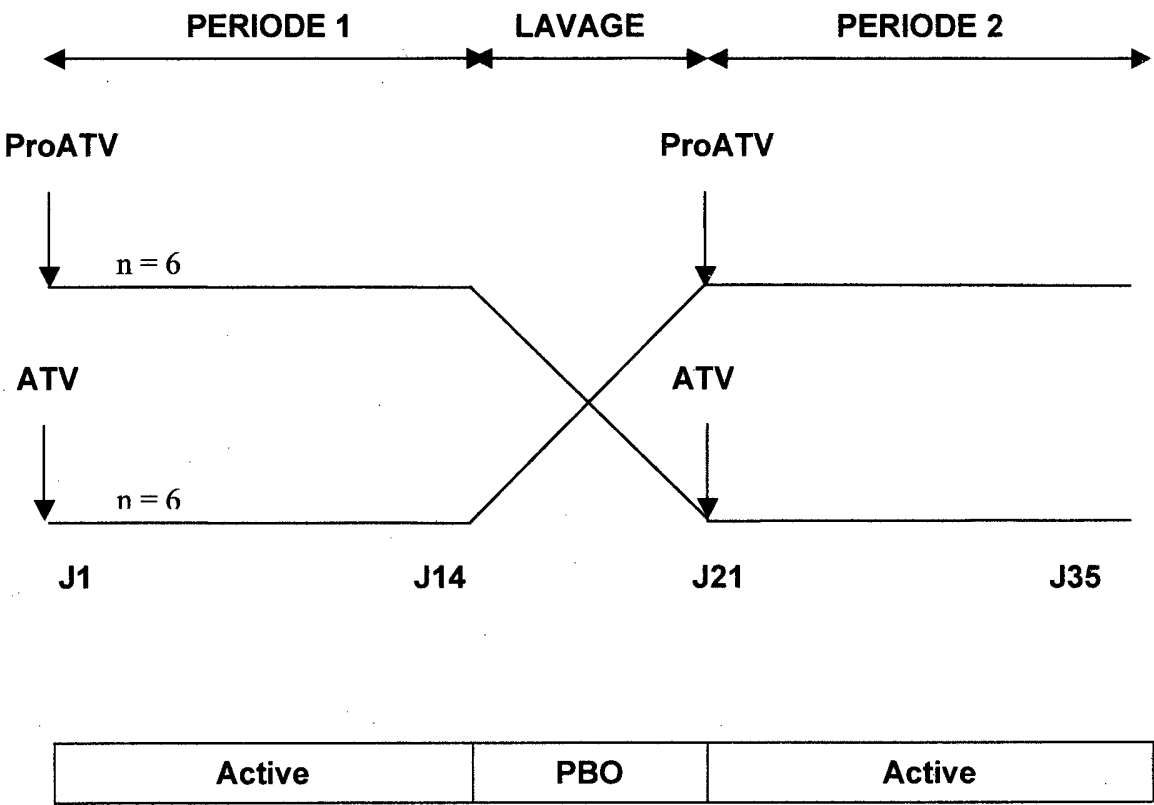
10 9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle est appropriée pour l'administration orale.

15 10. Utilisation d'un promédicament selon les revendications 1 à 7 ou d'une composition pharmaceutique selon les revendications 8 et 9 dans la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prévention de diverses maladies pour lesquelles le site d'action du médicament est situé au niveau du foie.

20 11. Utilisation d'un promédicament ou d'une composition pharmaceutique selon la revendication 10 dans la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prévention de diverses maladies qui sont dues à un taux de cholestérol excessif dans le sang, notamment le risque de survenue ou de récurrence de l'infarctus du myocarde, de l'angine de poitrine, de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et de l'accident vasculaire cérébral.

25 12. Utilisation d'un promédicament ou d'une composition pharmaceutique selon la revendication 10 dans la préparation d'un médicament pour traiter l'insuffisance cardiaque l'insuffisance rénale chronique, les cancers du côlon et du poumon, la réduction des fréquences des fractures lors de l'ostéoporose, la réduction de la progression du diabète, des thromboses veineuses profondes ou phlébites, la démence, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaque et
30 les infections.

Figure 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2012/000008

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K47/48 C07D207/34 A61K31/40 A61P3/06
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/009152 A1 (TEVA PHARMA [IL]; TEVA PHARMA [US]; NIDDAM-HILDESHEIM VALERIE [IL]; BA) 15 January 2009 (2009-01-15) page 18; compound TBRE -----	1-4
X	WO 2006/136408 A2 (LEK PHARMACEUTICALS [SI]; CASAR ZDENKO [SI]; ZLICAR MARKO [SI]) 28 December 2006 (2006-12-28) page 6, last paragraph abstract ----- -/-	1-4



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 March 2012

Date of mailing of the international search report

15/03/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Villard, Anne-Laure

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2012/000008

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 03/070717 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; SEDELMEIER GOTTFRIED [DE]) 28 August 2003 (2003-08-28) page 1, paragraph 2 page 10, (c), formule (II f) page 10, (e), formule (II h) page 7 page 11, paragraphs 3,7 -----</p>	1-4
X	<p>WO 2008/075165 A1 (PFIZER PROD INC [US]; CHOPRA TIMOTHY JAY [IE]; O'NEILL PADRAIG MARY [I]) 26 June 2008 (2008-06-26) abstract page 4, formule (Va) page 2, line 6 page 10, lines 8-10 page 9, lines 1-3 -----</p>	1-4,7-12
X	<p>WO 2009/054682 A2 (ASTECH CO LTD [KR]; YOON JONG BAE [KR]; LEE HWAL JONG [KR]; YOON SEON) 30 April 2009 (2009-04-30) cited in the application page 2, paragraphs 5,7 page 3, paragraph 11 page 4, paragraph 17 pages 15-17, experimental example I -----</p>	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2012/000008

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009009152 A1	15-01-2009	EP 2178846 A1 EP 2178890 A1 JP 2010501643 A JP 2010533188 A US 2009069563 A1 US 2009099383 A1 WO 2009009152 A1 WO 2009009153 A1	28-04-2010 28-04-2010 21-01-2010 21-10-2010 12-03-2009 16-04-2009 15-01-2009 15-01-2009
WO 2006136408 A2	28-12-2006	AU 2006261088 A1 CA 2611920 A1 CN 101203496 A EP 1915349 A2 JP 2008543899 A US 2008188504 A1 WO 2006136408 A2	28-12-2006 28-12-2006 18-06-2008 30-04-2008 04-12-2008 07-08-2008 28-12-2006
WO 03070717 A1	28-08-2003	AU 2003218994 A1 BR 0307801 A CA 2473075 A1 CN 1636004 A EC SP045234 A EP 1478640 A1 IL 163279 A JP 2005520818 A MX PA04008110 A NZ 534394 A RU 2335500 C2 US 2005159480 A1 US 2007155970 A1 US 2008312462 A1 WO 03070717 A1 ZA 200405436 A	09-09-2003 21-12-2004 23-08-2003 06-07-2005 28-09-2004 24-11-2004 30-06-2010 14-07-2005 26-11-2004 27-10-2006 10-10-2008 21-07-2005 05-07-2007 18-12-2008 28-08-2003 17-06-2005
WO 2008075165 A1	26-06-2008	AR 064421 A1 JP 2008150376 A TW 200848406 A WO 2008075165 A1	01-04-2009 03-07-2008 16-12-2008 26-06-2008
WO 2009054682 A2	30-04-2009	KR 100813666 B1 WO 2009054682 A2	14-03-2008 30-04-2009

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2012/000008

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K47/48 C07D207/34 A61K31/40 A61P3/06 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K C07D A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2009/009152 A1 (TEVA PHARMA [IL]; TEVA PHARMA [US]; NIDDAM-HILDESHEIM VALERIE [IL]; BA) 15 janvier 2009 (2009-01-15) page 18; composé TBRE -----	1-4
X	WO 2006/136408 A2 (LEK PHARMACEUTICALS [SI]; CASAR ZDENKO [SI]; ZLICAR MARKO [SI]) 28 décembre 2006 (2006-12-28) page 6, dernier alinéa abrégé ----- <div style="text-align: right;">-/-</div>	1-4
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">7 mars 2012</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">15/03/2012</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Villard, Anne-Laure</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2012/000008

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>WO 03/070717 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; SEDELMEIER GOTTFRIED [DE]) 28 août 2003 (2003-08-28)</p> <p>page 1, alinéa 2 page 10, (c), formule (II f) page 10, (e), formule (II h) page 7 page 11, alinéas 3,7</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-4
X	<p>WO 2008/075165 A1 (PFIZER PROD INC [US]; CHOPRA TIMOTHY JAY [IE]; O'NEILL PADRAIG MARY [I]) 26 juin 2008 (2008-06-26)</p> <p>abrégé page 4, formule (Va) page 2, ligne 6 page 10, ligne 8-10 page 9, ligne 1-3</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-4,7-12
X	<p>WO 2009/054682 A2 (ASTECH CO LTD [KR]; YOON JONG BAE [KR]; LEE HWAL JONG [KR]; YOON SEON) 30 avril 2009 (2009-04-30)</p> <p>cité dans la demande page 2, alinéas 5,7 page 3, alinéa 11 page 4, alinéa 17 pages 15-17, experimental example I</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2012/000008

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 2009009152	A1	15-01-2009	EP	2178846 A1		28-04-2010
			EP	2178890 A1		28-04-2010
			JP	2010501643 A		21-01-2010
			JP	2010533188 A		21-10-2010
			US	2009069563 A1		12-03-2009
			US	2009099383 A1		16-04-2009
			WO	2009009152 A1		15-01-2009
			WO	2009009153 A1		15-01-2009

WO 2006136408	A2	28-12-2006	AU	2006261088 A1		28-12-2006
			CA	2611920 A1		28-12-2006
			CN	101203496 A		18-06-2008
			EP	1915349 A2		30-04-2008
			JP	2008543899 A		04-12-2008
			US	2008188504 A1		07-08-2008
			WO	2006136408 A2		28-12-2006

WO 03070717	A1	28-08-2003	AU	2003218994 A1		09-09-2003
			BR	0307801 A		21-12-2004
			CA	2473075 A1		23-08-2003
			CN	1636004 A		06-07-2005
			EC	SP045234 A		28-09-2004
			EP	1478640 A1		24-11-2004
			IL	163279 A		30-06-2010
			JP	2005520818 A		14-07-2005
			MX	PA04008110 A		26-11-2004
			NZ	534394 A		27-10-2006
			RU	2335500 C2		10-10-2008
			US	2005159480 A1		21-07-2005
			US	2007155970 A1		05-07-2007
			US	2008312462 A1		18-12-2008
			WO	03070717 A1		28-08-2003
			ZA	200405436 A		17-06-2005

WO 2008075165	A1	26-06-2008	AR	064421 A1		01-04-2009
			JP	2008150376 A		03-07-2008
			TW	200848406 A		16-12-2008
			WO	2008075165 A1		26-06-2008

WO 2009054682	A2	30-04-2009	KR	100813666 B1		14-03-2008
			WO	2009054682 A2		30-04-2009
