



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 534**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06756590 .3**

96 Fecha de presentación : **25.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1894576**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.03.2008**

54 Título: **Nuevo agente reductor de los triglicéridos.**

30 Prioridad: **08.06.2005 US 688379 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.07.2011

73 Titular/es: **KOWA COMPANY, Ltd.**
6-29, Nishiki 3-chome
Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi-ken 460-8625, JP

72 Inventor/es: **Yokoyama, Toru y**
Aoki, Taro

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

Nuevo agente reductor de los triglicéridos

Campo técnico

- 5 El presente invento se refiere a un agente hipotrigliceridémico que contiene un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA, que está seleccionado entre el grupo que consiste en pravastatina, simvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina, y un agente inhibidor de la PDE3, como ingredientes activos.

Antecedentes del invento

- 10 Las estatinas (agentes inhibidores de la reductasa de HMG-CoA) se administran a pacientes hipercolesterolémicos en los que se espera su alto efecto hipocolesterolémico. Se sabe que el efecto hipotrigliceridémico de las estatinas es incidental, suave (CE Rackley, Clin. Cardiol. 1996;19 (9) : 683-9, etc.), e insuficiente; por lo tanto, se ha sugerido su administración combinada con un agente hipotrigliceridémico. Idealmente, las estatinas deberían de administrarse en combinación con los fibratos que tienen un fuerte efecto hipotrigliceridémico; sin embargo, la administración en combinación de una estatina y un fibrato causa efectos colaterales, por ejemplo un riesgo aumentado de rabdomiolisis principalmente en pacientes con una lesión renal. Correspondientemente, la combinación de las estatinas y de los fibratos debe de administrarse con precauciones.

- 15 Una fosfodiesterasa (PDE) es una enzima que hidroliza enlaces fosfodiéster en nucleótidos cíclicos. Hasta la fecha, se han identificado 11 isotipos. La PDE3 es uno de los isotipos de la PDE, que es inhibido por el guanosina monofosfato cíclico (cGMP) y expresado en células tisulares de órganos tales como el corazón y el tubo bronquial, células adiposas, plaquetas, etc. Consiguientemente, se han usado agentes inhibidores de la PDE3 como agentes cardiotónicos y agentes inhibidores de la agregación de las plaquetas.

- 20 Para los agentes inhibidores de la PDE3, se informa de un efecto hipotrigliceridémico en una rata diabética cuando se le administra cilostazol (ponencia de conferencia: UEHARA, Kenji y colaboradores Japan Atherosclerosis Society, Congreso de Invierno (1992) resumen, Atherosclerosis 1992, 20 : 824) mientras que el efecto hipotrigliceridémico es inestable en una rata normal (Ministerio de la Salud, el Trabajo y el Bienestar 2003, resumen de una solicitud de Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., que se refiere a la ampliación de la eficacia del cilostazol como prevención de la recaída de un infarto cerebral). De acuerdo con un informe clínico, se disminuye el nivel de los TG (abreviatura de triglicéridos) después de una administración durante 4 semanas a un individuo (bibliografía: MUKOHARA, Nobuhiko y colaboradores, Current Pharmacy; 1990, 8 : 618) o se vuelve a un valor anterior después de una elevación transitoria en una administración durante 24 semanas (bibliografía: DODO Shuji y colaboradores Journal of New Remedies & Clinics. 1996, 45:1837). También, se ha revelado que los niveles de ácidos grasos libres son elevados por una degradación de los TG cuando se administra milrinona por vía intravenosa a una rata (bibliografía: P. Cheung y colaboradores, Metabolism 2003, 52:1496-50). Igual que anteriormente, sin embargo, se ha informado de una acción hipotrigliceridémica, pero no se ha revelado un efecto claro y distinguible.

- 35 El efecto principal de los agentes inhibidores de la PDE3 es el de elevar los niveles de AMP cíclico (cAMP) por inhibición de la actividad enzimática de las PDE, fosfodiesterasas. Se ha sabido desde hace más de 30 años que el cAMP que se eleva por administración de un agente inhibidor de la PDE3 induce / activa a las lipasas de lipoproteínas. Es sabido también que el cAMP y derivados estables del mismo, agentes activadores de la sintetasa de cAMP (adenilato ciclasa) y los agentes inhibidores de las PDE tienen los efectos lipófilos (D. Baum y colaboradores, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1976, 151:244-8, y muchas otras citas). En este caso, es sabido que se muestran unos fuertes efectos lipolíticos en un experimento in vitro con tejidos adiposos y células; sin embargo, los efectos lipolíticos no son importantes en un experimento in vivo con animales.

- 45 Generalmente, muchos de los pacientes hiperlipidémicos exhiben síntomas de hipertrigliceridemia. Por lo tanto, se ha deseado el desarrollo de un agente para tratar una hiperlipemia, en que el agente disminuye los efectos colaterales mediante una administración combinada de un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA e induce un efectivo efecto hipotrigliceridémico.

Descripción del invento

- 50 Después de haber invertido un considerable esfuerzo en el estudio, los autores del presente invento descubrieron con sorpresa que una administración combinada de un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y de un agente inhibidor de la PDE3 mostraba un importante efecto hipogliceridémico en la sangre, y completaron el presente invento.

Correspondientemente, el presente invento se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA seleccionado entre los que se enumeran en la reivindicación 1 y un agente inhibidor de la PDE3, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, con más detalle una composición farmacéutica para disminuir el nivel de los triglicéridos (TG) en sangre. El presente invento proporciona también una composición farmacéutica que comprende un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA que está seleccionado entre los que se enumeran (seleccionan) en la reivindicación 1 y un agente inhibidor de la PDE3, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que dicho agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y dicho agente inhibidor de la PDE3 como los ingredientes activos en una única formulación se administran a un paciente que necesita de ellos, con más detalle el presente invento proporciona una composición farmacéutica para disminuir el nivel de triglicéridos (TG) en sangre. El presente invento proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA seleccionado entre los que se enumeran en la reivindicación 1 y un agente inhibidor de la PDE3, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en que la composición se administra concurrentemente o por separado en un cierto intervalo a un paciente que necesita de ella, con más detalle, el presente invento proporciona una composición farmacéutica para disminuir el nivel de triglicéridos (TG) en sangre.

El presente invento se refiere también a un agente hipotrigliceridémico que comprende un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA seleccionado entre los que se enumeran en la reivindicación 1 y un agente inhibidor de la PDE3. El presente invento proporciona también un agente hipotrigliceridémico que comprende un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA seleccionado entre los que se enumeran en la reivindicación 1 y un agente inhibidor de la PDE3, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en que dicho agente inhibidor de la HMG-CoA reductasa y dicho agente inhibidor de la PDE3 como los ingredientes activos en una única formulación se administran a un paciente que necesitan de ellos. El presente invento proporciona además un agente hipotrigliceridémico que comprende una cantidad efectiva de un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA seleccionado entre los que se enumeran en la reivindicación 1 y un agente inhibidor de la PDE3, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en que el agente se administra concurrentemente o por separado en un cierto intervalo a un paciente que necesita de él.

El presente invento proporciona también un método para disminuir la cantidad de triglicéridos (TG) en sangre o para impedir la elevación de la cantidad de triglicéridos (TG) en sangre, que está caracterizado por la administración de una cantidad efectiva de un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA seleccionado entre los que se enumeran en la reivindicación 1 y un agente inhibidor de la PDE3, concurrentemente o por separado en un cierto intervalo a un paciente que necesita de ellos. El presente invento se refiere también a una composición como se describe en la reivindicación 1 para su uso en un método para disminuir la cantidad del triglicéridos (TG) en sangre o para impedir la elevación de la cantidad de triglicéridos (TG) en sangre, que está caracterizado por la administración de una cantidad efectiva de un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y de un agente inhibidor de la PDE3 en una única formulación que comprende dicho agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y dicho agente inhibidor de la PDE3 como los ingredientes activos, a un paciente que necesita de ella.

El presente invento proporciona también el uso de agentes inhibidores de la reductasa de HMG-CoA y de agentes inhibidores de la PDE3 para producir una composición farmacéutica destinada a disminuir el nivel de triglicéridos (TG) en sangre, que comprende una cantidad efectiva de un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA seleccionado entre los que se enumeran en la reivindicación 1 y un agente inhibidor de la PDE3. El presente invento proporciona el uso de agentes inhibidores de la reductasa de HMG-CoA seleccionados entre los que se enumeran en la reivindicación 1 y de agentes inhibidores de la PDE3 para producir un agente hipotrigliceridémico, en que unas cantidades eficaces de un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y de un agente inhibidor de la PDE3 se administran en una única formulación. El presente invento proporciona también el uso de agentes inhibidores de la reductasa de HMG-CoA seleccionados entre los que se enumeran en la reivindicación 1 y de agentes inhibidores de la PDE3 para producir un agente hipotrigliceridémico, en que unas cantidades efectivas de un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y un agente inhibidor de la PDE3 se administran concurrentemente o por separado en un cierto intervalo.

El presente invento se refiere además a una composición como se define en la reivindicación 1 para usarse en un método destinado a prevenir o tratar una hipertrigliceridemia, que está caracterizado por la administración de unas cantidades efectivas de agentes inhibidores de la reductasa de HMG-CoA y de agentes inhibidores de la PDE3 concurrentemente o por separado en un cierto intervalo a un paciente que necesita de ellos. El presente invento se refiere también a dicha composición para usarse en un método destinado a prevenir o tratar una hipertrigliceridemia, caracterizado por la administración de una cantidad efectiva de un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA seleccionado entre los que se enumeran en la reivindicación 1 y de un agente inhibidor de la PDE3 en una única formulación que comprende dicho agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y dicho agente inhibidor de la PDE3 como los ingredientes activos a un paciente que necesita de ellos.

Breve descripción de las Figuras

Figura 1: Efecto de una administración combinada de pitavastatina cálcica (citada como pitavastatina) y de K-134 o cilostazol sobre la concentración de los triglicéridos en plasma.

Mejor modo para llevar a cabo el invento

5 Los autores del presente invento han ensayado las diversas combinaciones de agentes medicinales con el fin de mejorar el efecto hipotrigliceridémico de los agentes inhibidores de la reductasa de HMG-CoA. Como resultado de haber estudiado los efectos hipotrigliceridémicos de diversas combinaciones de agentes medicinales, los autores del presente invento encontraron con sorpresa que la combinación de un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y de un agente inhibidor de la PDE3 exhibía un sobresaliente efecto hipotrigliceridémico. Aunque se ha informado
10 sobre el efecto lipolítico de los agentes inhibidores de PDE, no es evidente la eficacia in vivo, y particularmente a partir de una consideración del hecho de que no se había revelado el efecto trigliceridémico de los agentes inhibidores de la PDE3, el descubrimiento es tan notable.

Los autores del presente invento ensayaron el efecto de una administración combinada del invento usando pitavastatina cálcica como un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA, y K-134 o cilostazol como un agente
15 inhibidor de la PDE3.

Para ensayar los efectos de una administración combinada de dichos agentes, se usaron ratas para el experimento. Los resultados se muestran en la Figura 1. La Figura 1 muestra unas mediciones de triglicéridos (TG) en sangre en ratas, en las que el agente se administraba por vía oral repetidamente a una rata durante 14 días, la rata se dejaba en ayunas durante 22 horas después de la administración final por la tarde, y se recogió una muestra de sangre. El
20 eje vertical en la Figura 1 indica la concentración de triglicéridos (TG) en plasma (expresada en mg/dl). Los grupos de administración: el testigo; pitavastatina cálcica (citada como pitavastatina) a solas; K-134 a solas, cilostazol a solas, una combinación de pitavastatina cálcica (citada como pitavastatina) y de K-134 y una combinación de pitavastatina cálcica (citada como pitavastatina) y de cilostazol, se enumeran de izquierda a derecha.

De manera no sorprendente, los resultados mostraron que o bien el K-134 o el cilostazol (ambos son agentes
25 inhibidores de la PDE3) tienen poco efecto hipotrigliceridémico in vivo, y se indicó también que los efectos hipotrigliceridémicos de la pitavastatina (agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA) son extremadamente débiles. Sin embargo, a pesar de que cada uno de los agentes muestra poco efecto hipotrigliceridémico, una administración combinada de estos agentes manifestó un importante efecto hipotrigliceridémico de aproximadamente 30 – 40 % en ayunas.

Los agentes inhibidores de la PDE3 destinados a la administración combinada del presente invento pueden ser unos
30 agentes inhibidores de la activación de la PDE3 que son efectivos in vivo específicamente, por ejemplo, enoximona, imazodan, piroximona, isomazol, lixazinona, indolidan, cilostazol, K-134 ((-)-6-[3-[3-ciclopropil-3-[(1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil]-ureido]-propoxi]-2-(1H)-quinolina) (documento de patente japonesa nº 2964029; documento de patente del los EE.UU. nº 6.143.763; documento de patente europea nº 796248), pimobendan, amrinona, milrinona, vesnarinona
35 (OPC-8212), lixazinona, trequinsin y cilostamida, entre éstos son particularmente preferibles el cilostazol y el K-134. Estos agentes medicinales se pueden usar en forma de una sal o de un solvato cuando sea necesario. Para los agentes inhibidores de la PDE3 del presente invento, uno o más de los agentes seleccionados entre un grupo que consiste en los agentes inhibidores de las PDE tomados de los anteriores.

Los agentes inhibidores de la reductasa de HMG-CoA destinados a su administración combinada en el presente
40 invento consisten en un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA que es efectivo in vivo. Ejemplos específicos de los mismos son

lovastatina ((+)-(S)-2-metil-butirato de (1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-8-[2-[(2R, 4R)-
tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il]etil]-1-naftilo) (véase la patente de los EE.UU. nº 4.231.938);
simvastatina ((+)-2,2-dimetil-butanoato de (1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-8-[2-[(2R, 4R)-
45 tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il]etil]-1-naftilo) (véase la patente de los EE.UU. nº 4.444.784);
pravastatina ((+)-ácido (3R,5R)-3,5-dihidroxi-7-[(1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)-6-hidroxi-2-metil-8-[(S)-2-metil-butiriloxi]-1, 2,
6, 7, 8, 8a-hexahidro-1-naftil]heptanoico) (véase la patente de los EE.UU. 4.346.227)
fluvastatina (ácido (3RS, 5SR, 6E)-7-[3-(4-fluoro-fenil)-1-(1-metil-etil)-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxi-6-heptenoico) (véase
la patente de los EE.UU. nº 5.354.772);
50 atorvastatina (ácido (3R, 5R)-7-[2-(4-fluoro-fenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoil-1H-pirrol-1-il]-3,5-dihidroxi-
heptanoico) (véase la patente de los EE.UU. nº 5.273.995);
cerivastatina (ácido (3R, 5S)-eritro-(E)-7-[4-(4-fluoro-fenil)-2,6-diisopropil-5-metoximetil-piridin-3-il]-3,5-dihidroxi-6-
heptenoico) (véase la patente de los EE.UU. nº 5.177.080);
mevastatina ((+)-(S)-2-metil-butirato de (1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-7-metil-8-[2-[(2R, 4R)-
55 tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il]etil]-1-naftilo) (véase la patente de los EE.UU. nº 3.983.140);
rosuvastatina (ácido (7-[4-(4-fluoro-fenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metanosulfonil-amino-piridin)-5-il]-3R, 5S)-
dihidroxi-(E)-6-heptenoico) (véase la patente de los EE.UU. nº 5.260.440, y la patente japonesa nº 2648897);

pitavastatina (ácido (3R, 5S, 6E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-3-quinolil]-3,5-dihidroxi-6-heptenoico) (véanse la patente de los EE.UU. nº 5.856.336, y la patente japonesa nº 2569746).

Los agentes inhibidores de la reductasa de HMG-CoA. que antes se han mencionado, se pueden usar en forma de sales o solvatos de los mismos, si se requiere farmacéuticamente. Particularmente, el agente inhibidor preferible es pitavastatina. Como agentes inhibidores de la reductasa de HMG-CoA del presente invento se pueden usar uno o más de los agentes seleccionados entre el grupo antes especificado de agentes inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Los agentes inhibidores de la reductasa de HMG-CoA y los agentes inhibidores de la PDE3 del presente invento, producidos individualmente de acuerdo con los métodos conocidos en el estado de la técnica o los mostrados seguidamente, se pueden administrar en combinación ya sea concurrentemente o en un cierto intervalo. El agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y el agente inhibidor de la PDE3 se pueden formular también en una dosificación unitaria en la relación apropiada de acuerdo con cada dosis efectiva.

Los agentes se pueden producir en la forma de un agente oral, o un agente parenteral, tal como un agente oral, un inyectable, un supositorio, un ungüento y una formulación adhesiva que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable en una forma apropiada para la administración, se puede producir de acuerdo con los métodos conocidos en la especialidad. Un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y un agente inhibidor de la PDE3 del presente invento se pueden usar en forma de una sal farmacéuticamente del mismo, un hidrato del mismo o un hidrato de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se puede obtener por los métodos convencionales. Ejemplos de ácidos para formar sales farmacéuticamente aceptables, p.ej. sales por adición de ácidos, incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido metanosulfónico, ácido besílico (bencenosulfónico) y ácido toluenosulfónico. Los agentes inhibidores de la reductasa de HMG-CoA y los agentes inhibidores de la PDE3 del presente invento pueden incluir los compuestos antes descritos como ingredientes activos, ya sea a solas o en una combinación de dos o más de ellos.

Unas formulaciones sólidas para uso oral se pueden producir añadiendo excipientes, y cuando sea necesario agentes aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, sustancias aromatizantes, o agentes aromatizantes a, por ejemplo, un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y un agente inhibidor de la PDE3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo. Entonces, de acuerdo con los métodos convencionales, se pueden producir tabletas, tabletas revestidas, agentes granulados, medicinas pulverulentas y cápsulas. Cualquiera de los aditivos generalmente usados en la especialidad se pueden usar como tales aditivos. Ejemplos de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, una celulosa microcristalina y ácido silícico (¿silic acid?). Ejemplos de agentes aglutinantes incluyen agua, etanol, propanol, un jarabe simple, una dextrosa en agua, un almidón en agua, una gelatina en agua, una carboximetil celulosa, una hidroxipropil celulosa, un hidroxipropil almidón, una metil celulosa, una etil celulosa, goma laca, fosfato de calcio y una poli(vinilpirrolidona). Ejemplos de agentes desintegrantes incluyen un almidón seco, alginato de sodio, un agar pulverulento, hidrógeno carbonato de sodio, carbonato de calcio, lauril sulfato de sodio, un monoglicérido de ácido esteárico y lactosa. Ejemplos de lubricantes incluyen talco (talc?) purificado, estearato, bórax y un poli(etilenglicol). Ejemplos de sustancias aromatizantes incluyen sacarosa, cáscaras de naranja silvestre, ácido cítrico y ácido tartárico.

Unas formulaciones líquidas para uso oral se pueden producir añadiendo sustancias aromatizantes, agentes tamponadores, agentes estabilizadores o agentes aromatizantes, cuando sea necesario, a, por ejemplo, un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y un agente inhibidor de la PDE3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo. De acuerdo con los métodos convencionales, se pueden producir un líquido para uso interno, un jarabe y un elixir. Las sustancias aromatizantes que se pueden usar aquí se han descrito anteriormente, un ejemplo de agentes tamponadores incluye citrato de sodio y unos ejemplos de agentes estabilizadores incluye goma tragacanto, goma arábica y gelatina.

Unos inyectables se pueden producir añadiendo por ejemplo agentes ajustadores del pH, agentes tamponadores, agentes estabilizadores, agentes de tonicidad, agentes anestésicos tópicos o similares, cuando sea necesario. De acuerdo con los métodos convencionales se pueden producir inyectables hipodérmicos, intramusculares e intravenosos. Ejemplos de agentes ajustadores del pH y de agentes tamponadores incluyen citrato de sodio, acetato de sodio y fosfato de sodio. Ejemplos de agentes estabilizadores incluyen piro-sulfito de sodio, EDTA, ácido tioglicólico y ácido tioláctico. Ejemplos de agentes anestésicos tópicos incluyen hidrocloreuro de procaína y lidocaína. Ejemplos de agentes de tonicidad incluyen hidrocloreuro de sodio, y glucosa. Se pueden producir otras formas de dosificación de acuerdo con los métodos conocidos.

También, las formulaciones farmacéuticas, producidas como antes se ha descrito, se pueden envasar individualmente y usar sacándolas de cada envase. Cada formulación farmacéutica puede también ser envasada en una forma apropiada para cualquier administración combinada.

Una composición farmacéutica obtenida como anteriormente se ha señalado, que es efectiva para disminuir el nivel de los triglicéridos (TG) es útil no solamente para prevenir y/o tratar condiciones tales como hipertrigliceridemia, sino también para prevenir y/o tratar hipercolesterolemia, arteriosclerosis, hipoperfusión periférica, trombosis arterial/venosa, diabetes y sus complicaciones, hipertensión y sus complicaciones, y el síndrome de trastorno metabólico.

La dosis de una composición farmacéutica del presente invento que tiene una acción hipotrigliceridémica varía con el peso corporal, la edad y el sexo, de los pacientes, los síntomas, las rutas de administración y el número de las dosis. Usualmente la composición es administrada como un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA en unas cantidades de 0,01-1.000 mg, preferiblemente de 0,1-100 mg, también es administrada como un agente inhibidor de la PDE3 en unas cantidades de 0,01-5.000 mg, preferiblemente de 0,1-500 mg, por vía oral/parenteral, de una vez / en varias veces, en una única formulación / en combinación unos con otros. Cuando se usa pitavastatina como el agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA, es preferible que sea administrada por vía oral en una cantidad de 1-2 mg una vez por día después de la cena. Cuando cada uno de los componentes, el agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y el agente inhibidor de la PDE3 está en una única formulación, ellos pueden ser administrados ya sea concurrentemente o por separado a intervalos de 15 minutos hasta 6 horas.

EJEMPLOS

Seguidamente, el presente invento se describe con mayor detalle haciendo referencia a los Ejemplos, pero el alcance técnico del presente invento no está limitado a estos Ejemplos.

Ejemplo 1

Efecto inhibidor de los TG en plasma cuando se administran en combinación pitavastatina cálcica y K-134. El efecto de disminución de los TG en plasma, cuando se administró pitavastatina cálcica en combinación con K-134 o cilostazol, se midió acuerdo con los siguientes métodos 1-4.

1. Animal de ensayo y entorno de cría

Una rata Wistar con una edad de 7 semanas (de CLEA Japan, Inc.) se alojó en un recinto para animales en el que se mantuvieron durante el período experimental un ciclo de luz y oscuridad (período de luz con iluminación del recinto desde las 7.00 hasta las 19.00), una temperatura de 23 ± 3 °C, y una humedad de 55 ± 15 %, y se consumieron libremente un alimento sólido (CE2; Oriental Yeast Co., Ltd.) y agua del grifo.

2. Formulación medicinal

La pitavastatina cálcica, el K-134 y el cilostazol se suspendieron en cada caso en una solución acuosa (1,0 % en masa) de una hidroxipropil metil celulosa (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y se prepararon de un modo tal que la dosis de administración fuese de 1 ml/kg. La suspensión se almacenó en un frasco coloreado y se refrigeró a 4 °C. La producción se efectuó cada siete días.

3. Método de ensayo

36 ratas fueron divididas en 6 grupos de administración (cada grupo consistía en 6 muestras): (1) testigo; (2) pitavastatina cálcica (10 mg/kg) a solas; (3) K-134 (100 mg/kg) a solas; (4) cilostazol (100 mg/kg) a solas; (5) una combinación de pitavastatina cálcica (10 mg/kg) y de K-134 (100 mg/kg); y (6) una combinación de pitavastatina cálcica (10 mg/kg) y de cilostazol (100 mg/kg).

La pitavastatina fue administrada por vía oral una vez por día a las 4.00 de la tarde durante 14 días repetidamente, y se administró por vía oral el K-134 o el cilostazol dos veces por día a las 9.00 de la mañana y a las 4.00 de la tarde durante 14 días repetidamente. Al grupo testigo se le administró por vía oral una vez por día a las 4.00 de la tarde una hidroxipropil metil celulosa de sodio (1.0 % en masa, 1 ml/kg) en solución acuosa. Se tomó una muestra de sangre de cada grupo después de 22 horas en ayunas a continuación de la administración final por la tarde, y se midieron los TG en plasma.

4. Método de tratamiento de los datos

Los resultados se mostraron con la media $\pm$ de la desviación típica.

La Figura 1 muestra el resultado del ensayo.

Como se muestra en la Figura 1 (la pitavastatina cálcica es citada como pitavastatina), el nivel de los TG en plasma quedó casi inalterado por una única administración de cada agente; sin embargo, el nivel de los TG en plasma fue disminuido significativamente cuando se administró pitavastatina en combinación con K-134 o cilostazol. Correspondientemente, una administración combinada de pitavastatina y de K-134 o cilostazol mostró un excelente efecto hipotrigliceridémico en plasma en comparación con una única administración de cada uno de ellos.

Aplicabilidad industrial

- 5 El presente invento se refiere a un importante efecto hipotrigliceridémico por administración de un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y de un agente inhibidor de la PDE3 en combinación. El presente invento mostró también que la administración combinada de un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y de un agente hipotrigliceridémico tenía un suficiente efecto para disminuir los triglicéridos sin producir graves efectos colaterales tales como una alta incidencia de rabdomiolisis, a diferencia de la administración combinada de los existentes agentes inhibidores de la reductasa de HMG-CoA y de los fibratos. El agente del presente invento es usado de manera notable para prevenir/tratar variedades de hipertrigliceridemia, particularmente una hipertrigliceridemia con una hiperlipidemia.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y de un agente inhibidor de la PDE3 para producir una composición farmacéutica que comprende cantidades efectivas de un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y de un agente inhibidor de la PDE3 para disminuir los triglicéridos (TG), en que el agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA es uno o más de dos agentes medicinales seleccionados entre el grupo que consiste en pravastatina, simvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en que el agente inhibidor de la PDE3 es cilostazol.
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en que el agente inhibidor de la PDE3 es K-134 ((-)-6-[3-[3-ciclopropil-3-[(1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil]ureido]-propoxi]-2-(1H)-quinolina.
4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en que el agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA es uno o más de dos agentes medicinales seleccionados entre un grupo que consiste en atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina.
5. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, en que el agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA es pitavastatina.
6. Una composición farmacéutica destinada a usarse en un método para disminuir los triglicéridos (TG), que comprende un agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y un agente inhibidor de la PDE3, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en que el agente inhibidor de la reductasa de HMG-CoA es uno o más de dos agentes medicinales seleccionados entre el grupo que consiste en pravastatina, simvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina.

FIG. 1

