

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 752**

51 Int. Cl.:
C07D 263/58 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08720655 .3**
96 Fecha de presentación: **28.03.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2141155**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.01.2010**

54 Título: **Agente profiláctico y/o terapéutico para hiperlipidemia**

30 Prioridad:
29.03.2007 JP 2007087081

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.05.2012

73 Titular/es:
KOWA COMPANY, LTD.
6-29, NISHIKI 3-CHOME NAKA-KU
NAGOYA-SHI, AICHI-KEN 460-8625, JP

72 Inventor/es:
TAKIZAWA, Toshiaki;
INOUE, Noriyuki y
MIYOSAWA, Katsutoshi

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 380 752 T3

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

Agente profiláctico y/o terapéutico para hiperlipidemia.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un agente profiláctico y/o terapéutico para hiperlipidemia, en particular a un agente profiláctico y/o terapéutico para hiperlipidemia, que presenta un excelente efecto reductor sobre cualquiera de la concentración de colesterol en el plasma sanguíneo y de la concentración de triglicéridos en el plasma sanguíneo. La presente invención también se refiere a un agente profiláctico y/o terapéutico para obesidad o diabetes mellitus y a un agente profiláctico y/o terapéutico para síndrome metabólico.

Técnica anterior

10 La hiperlipidemia es un síntoma relacionado con un incremento anormal en los lípidos de lipoproteínas en el plasma sanguíneo, y dado que este síntoma está fuertemente asociado con enfermedades tales como aterosclerosis e infarto de miocardio, se ha considerado que el tratamiento del síntoma es importante.

15 Para el tratamiento de hiperlipidemia, se han usado diversos medicamentos tales como 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa (en adelante, también pueden referirse como estatina), fármacos basados en fibrato, ácido nicotínico, resinas de intercambio aniónico, fármacos inhibidores de absorción de colesterol, probucol, sulfato de dextrano e icosapentato de etilo y estatinas tales como pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina y rosuvastatina han adoptado la posición de liderazgo en agentes terapéuticos recientes de hiperlipidemia. Entre las estatinas, se conocen la pitavastatina o las sales de la misma por tener un efecto inhibidor de HMG-CoA reductasa potente, siendo así útiles como un agente para bajar la concentración de colesterol en plasma (véase, Referencia de Patente 1). Sin embargo, según los resultados de los ensayos clínicos, la tasa de mejora en la concentración de colesterol de plasma total por pravastatina, que es una estatina de primera generación, es 68,6 %, mientras que la tasa de mejora de la concentración de colesterol en plasma total lograda por pitavastatina, que presenta un efecto de bajada de colesterol fuerte, es aún el mismo 93,9 %; así, no se ha observado mejora suficiente en la concentración de colesterol total en los pacientes que quedan (véase, Referencia No de Patente 1).

20 Yu y cols. compararon las diferencias en la acción de fármacos en un grupo de pacientes con hiperlipidemia familiar que muestran resistencia al tratamiento con una estatina, un grupo de pacientes con hiperlipidemia familiar que se benefician del tratamiento con el mismo fármaco y un grupo de pacientes con hiperlipidemia no familiar (grupo control), usando células fibroblásticas que tienen propiedades similares a las células hepáticas. Como un resultado, en el grupo de pacientes con hiperlipidemia familiar que se benefician del tratamiento con una estatina y en el grupo control, cuando las células se sometieron al efecto de estatina, hubo un incremento en la expresión de receptores LDL que tienen una función de tomar colesterol LDL de la sangre en el hígado, junto con un incremento en la expresión de la HMG-CoA reductasa. Por otro lado, en el grupo de pacientes que presentan resistencia al tratamiento con una estatina, se incrementó la expresión de HMG-CoA reductasa, pero no se incrementó la expresión de receptores de LDL. Es decir, se demostró que uno de los mecanismos para la manifestación de resistencia al tratamiento con una estatina está relacionado con la falta de incremento en la expresión de receptores LDL (véase, Referencia nº de patente 2).

35 Se ha informado que un fenómeno similar al caso de los pacientes con hiperlipidemia familiar que presentan resistencia al tratamiento con una estatina, se observa también en ratas. En otras palabras, es un hecho bien conocido por aquellos que tienen habilidad ordinaria en la técnica que las estatinas no bajan la concentración de colesterol en plasma total en ratas y el mecanismo de tal fenómeno se ha comunicado que se basa en las observaciones de que (1) aunque las estatinas se administren, la HMG-CoA reductasa se incrementa indirectamente en el hígado para mantener la síntesis de colesterol y de que (2) en ratas, aunque se administren estatinas, los receptores LDL no se incrementan (véase, Referencias No de Patentes 3 y 4). Por lo tanto, se considera que un fármaco que muestra un efecto de disminuir la concentración de colesterol en plasma total y el nivel de colesterol LDL en rata, también es eficaz en aquellos pacientes que presentan originalmente resistencia al tratamiento usando estatinas.

40 Entretanto, los principales componentes de los lípidos de lipoproteínas en plasma incluyen colesterol, triglicéridos y similares. Dado que se ha observado en muchos casos que los pacientes de hiperlipidemia no sólo tienen un incremento en la concentración de colesterol en plasma sino que también tienen un incremento en la concentración de triglicéridos en plasma, se ha deseado un fármaco que reduzca la concentración de triglicéridos en plasma así la concentración de colesterol en plasma. En general, cuando las estatinas se administran a pacientes con hiperlipidemia, la concentración de colesterol en plasma se disminuye suficientemente, pero el efecto de disminución es a menudo insuficiente para la concentración de triglicéridos en plasma. Sin embargo, un procedimiento de tratar un paciente hiperlipidémico que tiene tanto concentración de colesterol en plasma alta como concentración de triglicéridos alta, incrementando la dosificación de estatina para el propósito de bajar ambas concentraciones, tiene problemas en los aspectos de seguridad y similares y por lo tanto no se ha recomendado.

Como el fármaco para disminuir la concentración plasmática de triglicéridos, se conocen los fármacos basados en fibrato representados por un fenofibrato, y se ha comunicado el uso combinado de una estatina y un fármaco basado en fibrato (véase, Referencia de Patente 2, Referencia No de Patente 5). Sin embargo, se ha comunicado el uso combinado de un fármaco basado en fibrato y una estatina para inducir la aparición de una rabdomiolisis como un efecto secundario, en pacientes que sufren de trastornos renales y así esta combinación ha sido susceptible de administración prudente.

Como otro grupo de fármacos para disminuir la concentración plasmática de triglicéridos, se conocen aquellos creados como un resultado de prestar atención a la α -activación de acción de receptor activado de proliferadores de peroxisomas (PPAR), que es el mecanismo operativo para fármacos basados en fibrato. Por ejemplo, se ha notificado que un derivado de ácido fenoxibutírico representado por la siguiente fórmula (1) tiene un efecto de disminuir la concentración de triglicéridos en plasma y el derivado se conoce por ser útil para hiperlipidemia, aterosclerosis, diabetes mellitus, complicaciones diabéticas, inflamaciones, enfermedades cardíacas y similares (véase, Referencia de Patente 3, Referencia No de Patente 6). Sin embargo, no se ha sabido qué influencia ejercería sobre los lípidos en sangre una combinación de este derivado de ácido fenoxibutírico y de estatina.

Además, la diabetes mellitus es una enfermedad que tiene un riesgo de inducir diversas complicaciones características, incluyendo las complicaciones cardiovasculares principales, es decir, enfermedades cardíacas isquémicas (angina de pecho, infarto de miocardio), infartos cerebrales y aterosclerosis obliterante, así como neuropatías diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética y similares, como resultado de un incremento patológico en el nivel de glucosa en sangre causado por metabolismo de glucosa anormal. Como los agentes terapéuticos para diabetes mellitus, se conocen insulina, fármacos de sulfonilurea (fármacos SU), fármacos de biguanida (fármacos BG), inhibidores de α -glucosidasa (fármacos de α GI), derivados de tiazolidina (TZD) y similares. Sin embargo, no se ha sabido qué influencia sería ejercida por una combinación de derivado de ácido fenoxibutírico y estatina, sobre el nivel de glucosa en sangre.

Además, el síndrome metabólico se refiere a un estado en que la resistencia a insulina humana (disminución de la operación de la insulina), se ha desarrollado a causa de la grasa visceral acumulada y por lo tanto los factores de riesgo de aterosclerosis tal como el metabolismo de glucosa anormal (tolerancia a glucosa anormal, diabetes mellitus), metabolismo de lípidos anormal (hipertrigliceridemia, hipo-HDL-colesterolemia) e hipertensión, convergen en un individuo. Aunque cada uno de los factores de riesgo se puede expresar en grados bajos, cuando se presentan juntos múltiples factores, la aparición de enfermedades ateroscleróticas se incrementa sinérgicamente. Así, el síndrome metabólico ha atraído la atención mundial en años recientes, como un potente factor de riesgo comparable a nivel de colesterol alto. Diversos fármacos para tratar cada uno de los factores de riesgo se han producido, pero aún ningún fármaco se ha aprobado como un agente terapéutico para el síndrome metabólico.

Referencia de patente 1: JP-A N.º: 1-279866

Referencia de Patente 2: USP N.º: 6511985

Referencia de patente 3: panfleto WO 2005/023777

Referencia No de Patente 1: J. Clin. Therap. Med., 17, 857-883 (2001)

Referencia No de Patente 2: Atherosclerosis, 124, 103-117 (1996)

Referencia No de Patente 3: J. Lipid. Res., 39, 75-84 (1998)

Referencia No de Patente 4: Biochim. Biophys. Acta, 1254, 7-12 (1995)

Referencia No de Patente 5: Diabetes Care, 25, 1198-1202 (2002)

Referencia No de Patente 6: J. Pharmacol. Sci., 103 supl. 1, 244P (2007).

El documento DE 102 00 138 A1 (véase la página 2, [0001-0002 y 0007] revela combinaciones de agonistas de PPAR-alfa y estatinas, incluyendo pitavastatina, para el tratamiento de hiperlipidemia y otros trastornos del metabolismo inducidos por hiperlipidemia (alto colesterol HDL y alta trigliceridemia), incluyendo diabetes mellitus de tipo 2.

El documento WO 03/013608 A1 (véanse las reivindicaciones 1, 29) revela las combinaciones agonistas de PPAR-alfa y estatinas para el tratamiento de hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia.

El documento WO 2006/090756 A1 (véase el resumen) revela combinaciones de activadores de PPAR alfa y estatinas durante el tratamiento de trastornos del metabolismo de lípidos, incluida la hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad y diabetes.

EL documento WO 03/088962 A1 (véanse las reivindicaciones) revela procedimientos para mejorar hiperglicemia y trastornos lipídicos que comprenden administración de agonistas de PPAR-alfa/gamma y estatinas.

Divulgación de la invención

Problema a solucionarse por la invención

La presente invención es para proporcionar un agente profiláctico y/o terapéutico en cuanto a hiperlipidemia que tenga efectos excelentes de disminuir la concentración de colesterol y la concentración de triglicéridos en plasma sanguíneo. La presente invención es también proporcionar un agente profiláctico y/o terapéutico para obesidad o diabetes mellitus y un agente profiláctico y/o terapéutico para el síndrome metabólico.

Medios para resolver los problemas

Los autores de la presente invención han llevado a cabo un estudio amplio para resolver los problemas descritos anteriormente y finalmente encontrar que cuando una estatina, a saber pívastatina, se usa en combinación con un derivado de ácido fenoxibutírico o una sal del mismo, la combinación tiene un efecto excelente para disminuir tanto la concentración de colesterol como la concentración de triglicéridos en plasma sanguíneo y así es útil para el tratamiento de hiperlipidemia; han completado de este modo la presente invención. Los autores han encontrado también que el medicamento es útil como agente profiláctico y/o terapéutico para obesidad o diabetes mellitus y como un agente profiláctico y/o terapéutico para síndrome metabólico.

Así, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para usar en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de una enfermedad seleccionada del grupo constituido por hiperlipidemia, hiperlipidemia familiar, diabetes mellitus y síndrome metabólico, comprendiendo la composición:

ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]-aminometil]-fenoxi]butírico o una sal del mismo; y pítavastatina o una sal de la misma, o un derivado de lactona o solvatos del mismo.

Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica para la preparación de un agente farmacéutico o profiláctico y/o agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo constituido por hiperlipidemia, hiperlipidemia familiar, diabetes mellitus y síndrome metabólico, comprendiendo la composición:

ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]-aminometil]-fenoxi]butírico o una sal del mismo; y pítavastatina o una sal de la misma, o un derivado de lactona o solvatos del mismo.

Efectos de la invención

El agente profiláctico o terapéutico para hiperlipidemia de la presente invención tiene un efecto excelente de disminuir la concentración de colesterol y la concentración de triglicérido en plasma sanguíneo combinando dos fármacos y también es efectivo en el tratamiento o prevención de metabolismo lipídico anormal tal como hiperlipidemia familiar que muestra resistencia a los tratamientos con fármacos existentes. Además, la inmunización profiláctica y/o el agente terapéutico también es efectivo en la prevención y/o tratamiento de obesidad o diabetes mellitus y en la prevención y/o tratamiento de síndrome metabólico.

Breve descripción de los dibujos

La fig. 1 muestra los efectos del medicamento en la concentración de colesterol total en plasma sanguíneo;

la fig. 2 muestra los efectos del medicamento en la concentración de triglicéridos en plasma sanguíneo; y

la fig. 3 muestra los efectos del medicamento sobre el incremento en el nivel de glucosa en sangre en una prueba de tolerancia a glucosa oral.

Mejor forma de llevar a cabo la invención

La estatina usada de acuerdo con la presente invención es pítavastatina (documentos USP N.º: 5.856.336, JP-A N.º: 1-279866).

La pítavastatina usada para la presente invención incluye pítavastatina o una sal de la misma, o derivados de lactona del compuesto y la sal, e incluye también hidratos y solvatos con un disolvente farmacéuticamente aceptable, del compuesto y la sal. La pítavastatina tiene un efecto inhibitor de síntesis de colesterol basado en la inhibición de la HMG-CoA reductasa y se conoce como un fármaco terapéutico para hiperlipidemia. La sal de pítavastatina incluye una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio o una sal de potasio; una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio o una sal de magnesio; una sal de amina orgánica tal como una sal de fenetilamina; una sal de amonio; o similares. Entre estas, como la pítavastatina, se prefiere una sal de pítavastatina y en particular, se prefieren una sal de calcio y una sal de sodio.

La pítavastatina se puede producir por los procedimientos descritos en los documentos USP N.º: 5.856.336 y JP-A N.º: 1-279866.

El derivado de ácido fenoxibutírico o una sal del mismo usados en la presente invención se pueden producir mediante el procedimiento descrito en el panfleto de la Publicación de Solicitud de Patente Internacional N.º: WO2005/023777.

5 La presente invención es una combinación de una estatina y un derivado de ácido fenoxibutírico o una sal del mismo y como se muestra en los Ejemplos siguientes, cuando la pitavastatina se utiliza como la estatina, y esto se usa en combinación con el derivado de ácido fenoxibutírico o una sal del mismo en ratas, la combinación tiene un efecto fuerte de disminuir la concentración de colesterol total, la concentración de colesterol LDL y la concentración de triglicéridos en plasma sanguíneo, según se compara con el caso de administrar cada uno de ellos individualmente. En particular, la combinación ofrece un efecto remarkable de disminuir fuertemente la concentración de colesterol total y de colesterol LDL en plasma sanguíneo. Por otro lado, el uso combinado de los dos fármacos tiene un efecto excelente en un paciente que no muestre una respuesta marcada a administración de estatina individual. Por lo tanto, el agente profiláctico y/o terapéutico para hiperlipidemia de la presente invención también es eficaz en el tratamiento de hiperlipidemia, en particular en el tratamiento hiperlipidemia de tipo IIb e hiperlipidemia de tipo IV que muestran niveles altos tanto en concentración de colesterol como en concentración de triglicéridos en plasma sanguíneo, así como en el tratamiento de metabolismo de lípidos anormal tal como hiperlipidemia familiar que muestra resistencia a un tratamiento con fármacos existentes. Además, en las ratas obesas Zucker que son animales que tienen una concentración de triglicéridos en plasma notablemente alta y que muestran hipercolesterolemia, nivel de glucosa en sangre alto, hiperinsulinemia y obesidad, la administración combinada de pitavastatina y el derivado de ácido fenoxibutírico o una sal del mismo dio como resultado un efecto disminuidor de concentración de triglicéridos en plasma pronunciado, comparado con administración individual de cada fármaco y así la utilidad del agente profiláctico y/o terapéutico para hiperlipidemia de la presente invención está respaldada por la información. Además, en las ratas obesas Zucker, la administración combinada de pitavastatina y el derivado de ácido fenoxibutírico o una sal del mismo da como resultado un efecto inhibitorio sobre el incremento en el nivel de glucosa en sangre y así el agente profiláctico y/o terapéutico para diabetes mellitus de la presente invención también es efectivo en el tratamiento de diabetes mellitus.

Además, la administración combinada de pitavastatina y el derivado de ácido fenoxibutírico o una sal del mismo se conoce por ser efectivo en relación con la grasa visceral excesiva, el metabolismo anormal de la glucosa y el metabolismo anormal de lípidos que se consideran como factores de riesgo de síndrome metabólico. Es decir, el medicamento proporcionado por la presente invención mejora el metabolismo de glucosa anormal, es decir, la tolerancia a glucosa dañada y el metabolismo de lípidos anormal, es decir, hipertrigliceridemia, en un modelo animal que tiene obesidad visceral excesivamente acumulada, tal como rata obesa Zucker y así el medicamento puede proporcionar un efecto excelente contra el síndrome metabólico.

En el medicamento de la presente invención, la forma de dosificación de la estatina y el derivado de ácido fenoxibutírico o una sal del mismo se pueden seleccionar apropiadamente de acuerdo con el estado del paciente y similares e incluye por ejemplo cualesquiera de polvos, gránulos, jarabes secos, comprimidos, cápsulas, inyecciones y similares. Estas formas de dosificación se pueden producir por procedimientos de producción convencionales conocidos por aquellos expertos en la técnica, mezclando un vehículo farmacéuticamente aceptable con la estatina y el derivado de ácido fenoxibutírico o una sal del mismo. Además, una preparación que contiene una estatina, a saber, pitavastatina, y una preparación que incluye el derivado de ácido fenoxibutírico o una sal del mismo, se pueden administrar también respectivamente.

En el caso de preparar una preparación sólida para administración oral como una preparación tal, se añaden a los ingredientes un excipiente y si es necesario, un agente de unión, un disgregante, un agente glidante, un colorante, un agente saborizante, un agente aromatizante y similares y después la mezcla resultante se puede producir en comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas o similares por un procedimiento estándar. Tales aditivos pueden ser aquellos generalmente usados en la técnica relacionada, por ejemplo, el excipiente incluye lactosa, cloruro de sodio, glucosa, almidón, celulosa microcristalina, ácido silícico y similares; el agente de unión incluye agua, etanol, propanol, jarabe simple, solución de gelatina, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, goma laca, fosfato de calcio, polivinilpirrolidona y similares; el disgregante incluye agar en polvo, hidrogenocarbonato de sodio, lauril sulfato de sodio, ácido esteárico monoglicérido y similares; el agente glidante incluye talco purificado, sales de ácido esteárico, bórax, polietilenglicol y similares; el colorante incluye β -caroteno, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro amarillo, caramelo y similares; y el agente saborizante incluye sacarosa, piel de naranja y similares.

En el caso de preparar una preparación líquida para administración oral, una preparación líquida comestible, un jarabe, un elixir o similares se puede producir de acuerdo con un procedimiento estándar añadiendo un agente saborizante, un agente de tamponante, un agente estabilizante, un conservante y similares. Tales aditivos pueden ser aquellos generalmente usados en la técnica relacionada, por ejemplo, el agente saborizante contiene sacarosa y similares; el agente de tamponación incluye citrato de sodio y similares; el agente estabilizante incluye goma de tragacanto y similares; y el conservante incluye éster de ácido paraoxibenzoico y similares.

En el caso de preparar una preparación inyectable, una inyección subcutánea, inyección intramuscular y una inyección intravenosa pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento estándar añadiendo un agente de ajuste de pH, un agente estabilizante y un agente isotónico. Tales aditivos pueden ser aquellos generalmente usados en la

técnica relacionada, por ejemplo, el agente de ajuste de pH comprende fosfato de sodio y similares; el agente estabilizante incluye piro sulfito de sodio y similares; y el agente isotónico incluye cloruro de sodio.

5 Las formas de uso del medicamento de la presente invención no están particularmente limitadas, siempre que la forma de dosificación pueda proporcionar efectos preventivos sinérgicos y/o efectos terapéuticos contra hiperlipidemia, obesidad, diabetes mellitus o síndrome metabólico, usando una estatina, particularmente pitavastatina, y el derivado de ácido fenoxibutírico representado por la fórmula (1) o una sal del mismo en combinación y administrando ambos de los fármacos. La estatina, a saber pitavastatina, y el derivado de ácido fenoxibutírico o una sal del mismo se pueden administrar simultáneamente, o se pueden administrar también por separado en un intervalo. Es decir, la estatina, a saber la pitavastatina y el derivado de ácido fenoxibutírico o una sal del mismo se pueden preparar en una preparación individual, o los dos fármacos se pueden preparar también en las preparaciones separadas y se pueden usar como un conjunto (kit).

10 En la presente invención, cuando los dos fármacos se administran como una preparación individual, es preferible que la proporción de mezcla de la estatina, a saber pivastatina y el derivado de ácido fenoxibutírico o una sal del mismo esté, por ejemplo en el intervalo de 1: 3 a 2000: 1 y más preferentemente en el intervalo de 1: 2 a 100: 1, en masa, desde el punto de vista de que se puede obtener un efecto sinérgico excelente.

15 Además, en la presente invención, cuando los dos fármacos se preparan en preparaciones separadas, la preparación que contiene estatina, a saber pivastatina, se proporciona como un agente profiláctico y/o agente terapéutico para hiperlipidemia, obesidad, diabetes mellitus o síndrome metabólico que se administra en combinación con el derivado de ácido fenoxibutírico o una sal del mismo, y por otro lado, la preparación que contiene el derivado de ácido fenoxibutírico o una sal del mismo se proporciona como un agente profiláctico y/o agente terapéutico para hiperlipidemia, obesidad, diabetes mellitus o síndrome metabólico que se administra en combinación con una estatina, a saber pitavastatina. La formulación de los dos fármacos puede ser la misma, o pueden ser diferentes. Además, la frecuencia de administración de cada uno de los componentes puede ser diferente.

20 Además, en la presente invención, la cantidad de administración de los dos fármacos sería suficiente si son cantidades efectivas y se seleccionan apropiadamente en base a los síntomas. Por ejemplo, la pitavastatina se puede administrar en una cantidad de 0,01 a 50 mg, preferentemente 0,1 a 20 mg y más preferentemente de 1 a 10 mg, por día y el derivado de ácido fenoxibutírico o una sal del mismo se puede administrar en una cantidad de 0,0001 a 1000 mg y preferentemente 0,001 a 100 mg, por día. La administración puede llevarse a cabo una vez o más de dos veces al día.

25 La presente invención se ilustra en más detalle por los siguientes ejemplos, pero no debería interpretarse que se limita a los mismos.

Ejemplo 1

35 El efecto de administrar ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]aminometil]fenoxi]butírico (en adelante, indicado como compuesto A) e hidrato de calcio de pivastatina (que contiene 10,5 % en masa de agua; en adelante, indicada como pivastatina) en la concentración de colesterol de plasma total y similares, se determinó de acuerdo con los procedimientos siguientes.

1. Animal de prueba y ambiente de cría.

40 Se tomaron para la prueba ratas Sprague Dawley macho (Crl: EC (DE), Japan Charles River Co. Ltd., 6 semanas de edad).

Durante todo el periodo de prueba, las ratas se criaron en una habitación de cría mantenida con un ciclo de luz/oscuridad (periodo lumínico sometido a la luz de la habitación: de 7 a.m a 7 p.m.) a una temperatura de 23 ± 3 °C y a una humedad de 59 ± 15 % y se les permitió tomar libremente pienso sólido (CE-2; Oriental Yeast Co. Ltd.) y agua del grifo.

45 2. Preparación de los fármacos

50 El compuesto A y la pitavastatina se suspendieron cada uno en una solución acuosa del 0,5 % de masa de metilcelulosa (Metolose (marca comercial registrada), Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.), y la cantidad de administración de la solución acuosa se ajustó hasta ser 2 ml/kg. La suspensión se almacenó en una botella sombreada en refrigeración (4 °C) y la preparación se llevó a cabo una vez cada 7 días. Adicionalmente, cuando la pitavastatina es un hidrato como en el caso del presente Ejemplo, el contenido de agua de un producto estándar puede medirse por un procedimiento convencional conocido por aquellos expertos en la técnica y la cantidad requerida en la producción de fármaco basada en el contenido en agua del "hidrato de calcio de pivastatina" usada en el presente Ejemplo se puede calcular.

3. Procedimiento de prueba

A fin de promediar la concentración de colesterol total y la concentración de triglicéridos en plasma sanguíneo, las ratas se dividieron en los siguientes cuatro grupos (ocho animales por grupo), es decir, un grupo control como un primer grupo, un grupo administrado con sólo pitavastatina (10 mg/kg) como un segundo grupo, un grupo administrado solo con compuesto A sólo (0,3 mg/kg) como un tercer grupo y un grupo administrado con pitavastatina (10 mg/kg) y compuesto (0,3 mg/kg) en combinación como un cuarto grupo.

Los dos medicamentos se administran oralmente repetidamente durante 14 días a una tasa de una vez al día (por la mañana). El grupo control del primer grupo se administró oralmente con 2 ml/kg de una solución acuosa al 0,5 % en masa de metilcelulosa.

En el 7º día y en el día 14º después del inicio de la administración, las ratas se sometieron a ayuno durante 4 horas a partir de la administración, después se recogió sangre, y la concentración de colesterol y de triglicérido total en plasma sanguíneo se midieron por procedimientos enzimáticos. Además, la concentración de colesterol LDL en plasma sanguíneo se midió usando cromatografía de líquidos de alta resolución de acuerdo con el procedimiento de Usui y cols. (Lipid Res., 43: 805-814, 2002).

4. Análisis estadísticos y procedimiento de procesamiento de datos

Los resultados se muestran en forma de un valor promedio \pm error estándar. Una comparación de grupo múltiple entre el grupo de control y los grupos administrados con fármaco se llevó a cabo usando ensayo de comparación múltiple de Dunnet. Se determinó que un índice de riesgo de menos del 5 % tiene una diferencia significativa.

5. Resultados de ensayo

La concentración de colesterol total en plasma sanguíneo después de una semana a partir de la administración se muestra en la fig. 1 y en la Tabla 1. El eje de las ordenadas en la fig. 1 indica la concentración de colesterol total (mg/dl), y el eje las abcisas muestra, desde la izquierda el grupo control del primer grupo, el grupo administrado con sólo pitavastatina (10 mg/kg) del segundo grupo, el grupo administrado con sólo el compuesto A (0,3 mg/kg) del tercer grupo y el grupo administrado con pitavastatina (10 mg/kg) y compuesto A (0,3 mg/kg) en combinación del cuarto grupo. El símbolo ** en la fig. 1 indica que hay una diferencia significativa de $p < 0,01$.

Tabla 1. Efecto sinérgico del uso combinado de medicamentos en la concentración de colesterol total en plasma sanguíneo.

	Nombre del grupo	Promedio \pm Error valor estándar	Valor relativo comparado con el grupo control
(1)	Grupo control	61,0 \pm 3,8	1,000
(2)	Pitavastatina 10 mg/kg	55,1 \pm 5,7	0,903
(3)	Compuesto A 0,3 mg/kg	48,3 \pm 1,8	0,792
(4)	Grupo de fármacos (2) y (3) en combinación	43,5 \pm 2,8**	0,713

: $p < 0,01$. N = 8.

Según los resultados, la concentración de colesterol total en plasma sanguíneo indicó meramente una tendencia de disminución, en el grupo administrado con compuesto A sólo y en el grupo administrado con pitavastatina sólo (los índices relativos con respecto al grupo control fueron 0,903 y 0,792, respectivamente). Por el contrario, el grupo administrado con una combinación de los dos fármacos indicó un decrecimiento considerable en la concentración de colesterol total en plasma sanguíneo comparado con el grupo administrado sólo con pitavastatina y además indicó un efecto que disminuye concentración de colesterol total obvio con una tasa de riesgo de $p < 0,01$ (véase el símbolo ** en la Tabla 1) en comparación con el grupo control. Además, este resultado se examinó usando el procedimiento de Bürgi y el índice relativo del grupo administrado con medicamentos combinados (0,713) fue menor que el producto de los respectivos índices relativos de los grupos administrados con fármaco individual (0,713 = 0,903 x 0,792) y así se observó un efecto sinérgico resultante de la administración combinada.

El efecto de la administración de la combinación del medicamento en la concentración de colesterol de LDL en plasma sanguíneo una semana después de la administración se revisó. Los resultados se muestran en Tabla 2 siguiente.

Tabla 2. Efecto sinérgico del uso combinado de medicamentos en la concentración de colesterol LDL en plasma sanguíneo.

	Nombre del grupo	Valor promedio error \pm estándar	Valor relativo comparado con grupos control
(1)	Grupo control	11,6 \pm 1,1	1,000
(2)	Pitavastatina 10 mg/kg	11,3 \pm 1,8	0,974
(3)	Compuesto A 0,3 mg/kg	8,1 \pm 0,4**	0,698
(4)	Grupo de fármacos (2) y (3) en combinación	7,2 \pm 0,4***	0,621

**: $p < 0,01$,

***: $p < 0,001$ N = 8.

- 5 Según los resultados, el grupo administrado con pitavastatina sólo no tuvo ninguna diferencia comparado con el grupo control (0,974) y el grupo administrado con estatina sólo no se observó que tuviera un efecto reductor. Sin embargo, se observó el grupo de compuesto administrado con compuesto A sólo y el grupo administrado con una combinación de los dos fármacos tienen efectos reductores significativos ($p < 0,01$ (véase el símbolo ** en la Tabla 2)). Además, en el grupo administrado con una combinación de los dos fármacos, la concentración de colesterol LDL en plasma sanguíneo se disminuyó considerablemente comparada con el grupo administrado con el compuesto A sólo y se observó un decrecimiento obvio en la concentración de colesterol LDL en sangre con una tasa de riesgo de tipo $p < 0,001$ (véase el símbolo *** en la Tabla 2) en comparación con el grupo de control. Este efecto se revisó usando el procedimiento de Bürgi anteriormente mencionado y el índice relativo del grupo administrado con medicamentos combinados (0,621) fue menor que el producto de los respectivos índices relativos de los grupos administrados con fármaco individual ($0,680 = 0,974 \times 0,698$) y así se observó un efecto sinérgico resultante de la administración combinada. Aunque este mecanismo operativo no está claro, el resultado de que el medicamento de acuerdo con la presente invención disminuyó fuertemente la concentración de colesterol total y la concentración de colesterol LDL en plasma sanguíneo en un modelo animal para una condición morbosita que muestra resistencia a HMG-CoA reductasa, debería tenerse en cuenta.
- 10
- 15
- 20 Además, se revisaron también la concentración de colesterol total y de triglicéridos en plasma sanguíneo dos semanas después de la iniciación de la administración. Los resultados se muestran en la Tabla 3 siguiente.

Tabla 3. (2) Efecto sinérgico del uso combinado de medicamentos en la concentración de colesterol total en plasma sanguíneo.

	Nombre del grupo	Valor promedio error \pm estándar	Valor relativo comparado con grupo control
(1)	Grupo control	57,7 \pm 2,6	1,000
(2)	Pitavastatina 10 mg/kg	57,5 \pm 6,6	0,997
(3)	Compuesto A 0,3 mg/kg	43,4 \pm 1,9*	0,752
(4)	Grupo de fármacos (2) y (3) en combinación	39,3 \pm 2,3**	0,681

*: $p < 0,05$,

**: $p < 0,01$, N = 8.

- 25 Según los resultados, no se observaron diferencias en el grupo administrado con pitavastatina solamente y el grupo control (0,997), y no se observó ningún efecto con la administración única de estatina sobre la concentración de colesterol total en plasma sanguíneo. Sin embargo, el grupo administrado con compuesto A sólo y el grupo administrado con los dos fármacos en combinación se observó que tenían efectos reductores significativos ($p < 0,05$ (véase el símbolo * en la Tabla 3)). Además, el grupo administrado con los dos fármacos en combinación indicó un decrecimiento en la concentración de colesterol total en plasma sanguíneo en una gran medida comparado con el grupo administrado sólo con pitavastatina y también indicó un efecto obvio de reducir la concentración de colesterol total en plasma sanguíneo con una tasa de riesgo de $p < 0,01$ (véase el símbolo ** en la Tabla 3), comparado con el grupo control. Este efecto se revisó usando el procedimiento de Bürgi anteriormente mencionado y el índice relativo
- 30

del grupo administrado con medicamentos combinados (0,681) fue menor que el producto de los respectivos índices relativos de los grupos administrados con fármaco individual ($0,750 = 0,997 \times 0,752$) y así se ha observado un efecto sinérgico resultante de la administración combinada.

5 Una revisión similar se llevó a cabo sobre la concentración de triglicéridos en plasma sanguíneo. Los resultados se muestran en Tabla 4 siguiente.

Tabla 4. Efecto sinérgico del uso combinado de fármacos sobre la concentración de triglicéridos en plasma sanguíneo.

	Nombre del grupo	Valor promedio error \pm estándar	Valor relativo comparado con grupo control
(1)	Grupo control	41,3 \pm 3,2	1,000
(2)	Pitavastatina 10 mg/kg	38,9 \pm 3,1	0,942
(3)	Compuesto A 0,3 mg/kg	33,3 \pm 2,2	0,806
(4)	Grupo de fármacos (2) y (3) en combinación	30,4 + 1,6*	0,736

* $p < 0,05$. N = 8.

10 Según los resultados, el grupo sólo con compuesto A y el grupo administrado solo con pitavastatina, meramente indicaron una tendencia de disminución (los índices relativos con respecto al grupo control fueron 0,942 y 0,806, respectivamente). Por el contrario, el grupo administrado con los dos fármacos en combinación indicó un decrecimiento considerable en la concentración de triglicéridos en plasma sanguíneo comparado con el grupo administrado sólo con pitavastatina y también indicó un efecto obvio de reducir la concentración de triglicéridos en plasma sanguíneo con una tasa de riesgo de $p < 0,05$ (véase el símbolo * en la Tabla 4), comparado con el grupo de control. Este efecto se revisó usando el procedimiento de Bürgi anteriormente mencionado y el índice relativo del grupo administrado con medicamentos combinados (0,736) fue menor que el producto de los respectivos índices relativos de los grupos administrados con fármaco individual ($0,759 = 0,942 \times 0,806$) y así se ha observado un efecto sinérgico resultante de la administración combinada.

20 Como se indica en los datos anteriores, se confirmaron los efectos sinérgicos de reducir la concentración total de colesterol, la concentración de colesterol LDL y la concentración de triglicéridos en plasma sanguíneo, resultantes de la administración de los dos medicamentos en combinación. Además, se confirmó que el medicamento de la presente invención tiene un efecto de prevención y/o de tratamiento extremadamente efectivo contra la condición morbosidad de mostrar resistencia al tratamiento existente con HMG-CoA reductasa.

Ejemplo 2

25 La rata obesa Zucker es un animal que tiene una concentración de triglicéridos en plasma notablemente alta y también que muestra hipercolesterolemia, alto nivel de glucosa en sangre, hiperinsulinemia y obesidad y se usa como un modelo para la evaluación farmacológica de agentes terapéuticos para hiperlipidemia y fármacos anti-obesidad. Con respecto a la concentración plasmática de triglicéridos en ratas obesas Zucker, se ha descrito que la estatina mostró un efecto reductor del 20 % al 26 %, mientras que clofibrato y fenofibrato no mostraron ningún efecto reductor (Atherosclerosis, 74, 15-21 (1988); Atherosclerosis, 29, 269-275 (1978)). Dado que se conoce fenofibrato por mostrar un efecto reductor de concentración de triglicéridos en el modelo animal usado en el Ejemplo 1, la rata obesa Zucker puede ser un modelo animal que indica resistencia alta a agentes terapéuticos para hiperlipidemia. El efecto de la administración de compuesto A y pitavastatina en la concentración de triglicéridos en plasma en este modelo animal se determinó de acuerdo con los procedimientos siguientes.

35 1. Animal de prueba y ambiente de cría.

Se tomaron para la prueba ratas obesas Zucker macho (Crj;ZUC-Lepr^{fa}, Japan Charles River Co. Ltd., 10 semanas de edad).

40 Durante todo el periodo de prueba, las ratas se criaron en una habitación de cría mantenida con un ciclo de luz/oscuridad (periodo lumínico sometido a la luz de la habitación: de 7 a.m a 7 p.m.) a una temperatura de 23 ± 3 °C y a una humedad de 59 ± 15 % y se les permitió tomar libremente pienso sólido (CE-2; Oriental Yeast Co. Ltd.) y agua del grifo.

2. Preparación de los fármacos

El compuesto A, pitavastatina y fenofibrato (Sigma-Aldrich Co. Ltd.) se suspendieron cada uno en una solución acuosa al 0,5 % de masa de metilcelulosa (Metolose (marca comercial registrada) SM-400, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.), y la cantidad de administración de la solución acuosa se ajustó hasta ser 2 ml/kg. La suspensión se almacenó en una botella sombreada en refrigeración (4 °C) y la preparación se llevó a cabo una vez cada 7 días. Adicionalmente, cuando la pitavastatina era un hidrato como en el caso del presente Ejemplo, el contenido de agua de un producto estándar se midió por un procedimiento convencional conocido por aquellos expertos en la técnica y la cantidad requerida en la producción de fármaco basada en el contenido en agua del "hidrato de calcio de pivasatina" usada en el presente Ejemplo se calculó.

3. Procedimientos experimentales

Con el fin de promediar la concentración de colesterol total y la concentración de triglicéridos en el plasma sanguíneo, las ratas se dividieron en los seis grupos siguientes (ocho animales en cada grupo), es decir, un grupo control como un primer grupo, un grupo administrado con compuesto A (0,1 mg/kg) sólo como un segundo grupo, un grupo administrado con pitavastatina (10 mg/kg) sólo como un tercer grupo, un grupo administrado con fenofibrato (100 mg/kg) sólo como un cuarto grupo, un grupo administrado con pitavastatina (10 mg/kg) y compuesto A (0,1 mg/kg) en combinación como un quinto grupo y un grupo administrado con pivasatina (10 mg/kg) y fenofibrato (100 mg/kg) en combinación como un sexto grupo.

Los dos medicamentos se administran oralmente repetidamente durante 14 días a una tasa de una vez al día (por la mañana). El grupo control del primer grupo se administró oralmente con 2 ml/kg de una solución acuosa al 0,5 % en masa de metilcelulosa.

En el día 14 después del inicio de la administración, las ratas se sometieron a ayuno durante 4 horas a partir de la administración, después se recogió sangre y la concentración en plasma sanguíneo de triglicéridos se midió por un procedimiento enzimático.

4. Análisis estadísticos y procedimiento de procesamiento de datos

Los resultados se muestran en forma de un valor promedio \pm error estándar. Una comparación de grupo múltiple entre el grupo de control y los grupos administrados con fármaco se llevó a cabo usando ensayo de comparación múltiple de Dunnet. Se determinó que un índice de riesgo de menos del 5 % tiene una diferencia significativa.

5. Resultados de prueba

La Tabla 5 y la fig. 2 muestran la concentración de triglicéridos en plasma sanguíneo después de dos semanas de administración. El eje de las ordenadas en la fig. 2 indica la concentración de triglicéridos (mg/dl) y el eje de las abscisas muestra, desde la izquierda, el grupo control del primer grupo, el grupo administrado sólo con compuesto A (0,1 mg/kg) del segundo grupo, el grupo administrado sólo con pitavastatina (10 mg/kg) del tercer grupo, el grupo administrado sólo con fenofibrato (100 mg/kg) del cuarto grupo, el grupo administrado con pitavastatina (10 mg/kg) y compuesto A (0,1 mg/kg) en combinación del quinto grupo y el grupo administrado con pitavastatina (10 mg/kg) y fenofibrato (100 mg/kg) en combinación del sexto grupo. El símbolo * en la fig. 2 indica que hay una diferencia significativa de $p < 0,05$.

Tabla 5. Efecto sinérgico del uso combinado de fármacos sobre la concentración de triglicéridos en plasma sanguíneo.

	Nombre del grupo	Valor promedio error \pm estándar	Valor relativo comparado con grupo control
(1)	Grupo control	649,3 \pm 70,2	1,000
(2)	Compuesto A 0,1 mg/kg	518, 0 \pm 106, 0	0,798
(3)	Pitavastatina 10 mg/kg	612,2 \pm 61,0	0,943
(4)	Fenofibrato 100 mg/kg	546,3 \pm 58, 9	0,841
(5)	Grupo de fármacos (2) y (3) en combinación	367,7 + 36, 2 *	0, 566
(6)	Grupo de fármacos (3) y (4) en combinación	602,2 \pm 57,6	0,928

*: $p < N = 7-8$.
0,05.

Con respecto a la concentración de triglicéridos en plasma sanguíneo, se observaron tasas de decrecimiento casi iguales en el grupo administrado con compuesto A sólo y el grupo administrado con fenofibrato sólo (20 % y 16 %, respectivamente). La tasa de disminución fue del 6 % en el grupo administrado sólo con pivastatina. Por el contrario, se observó que el grupo administrado con compuesto A y pitavastatina en combinación tiene un efecto reductor de triglicéridos notable, y la tasa de decrecimiento fue del 43 %, lo que fue también estadísticamente significativo. Cuando la presencia o ausencia de un efecto sinérgico se midió usando la fórmula de Bürgi, el valor relativo de los grupos administrados con dos fármacos en combinación con respecto al grupo control (0,566) fue considerablemente más bajo comparado con el producto de los valores respectivos de los grupos administrados con fármaco individual ($0,798 \times 0,943 = 0,753$). Así, se mostró que el efecto observado esta vez fue sinérgico para los grupos administrados con fármacos en combinación. Por otro lado, en el grupo administrado con fenofibrato y pitavastatina en combinación, no se observó tal efecto.

De acuerdo con ello, se confirmó que el medicamento de la presente invención muestra un efecto de disminución de lípidos extremadamente excelente en los casos donde las invenciones existentes apenas indican efectos.

15 Ejemplo 3

Como también se discute en el Ejemplo 2, dado que la rata obesa Zucker muestra nivel de glucosa en sangre alto, el animal se usa como un animal modelo investigando el efecto de medicamentos para diabetes mellitus. Según un procedimiento para examinar diabetes mellitus, se lleva a cabo generalmente una prueba de tolerancia a glucosa oral, es decir, un procedimiento en el que un sujeto de prueba sometido a ayuno durante toda una noche se alimenta oralmente con una solución de glucosa y se recoge sangre antes y después de la alimentación, examinando el grado de incremento en el nivel de glucosa en sangre. Así, la rata obesa Zucker se usó y se administró con medicamentos y después se llevó a cabo una prueba de tolerancia a glucosa investigando la influencia del medicamento de la presente invención ejercida sobre el nivel de glucosa en sangre.

1. Animal de prueba y ambiente de cría.

25 Se tomaron para la prueba ratas obesas Zucker macho (Crj:ZUC-Lepr^{fa}, Japan Charles River Co. Ltd., 9 semanas de edad).

Durante todo el periodo de prueba, las ratas se criaron en una habitación de cría mantenida con un ciclo de luz/oscuridad (periodo lumínico sometido a la luz de la habitación: de 7 a.m a 7 p.m.) a una temperatura de 23 ± 3 °C y a una humedad de 55 ± 15 % y se les permitió tomar libremente pienso sólido (CE-2; Oriental Yeast Co. Ltd.) y agua del grifo.

2. Preparación de los fármacos

El compuesto A, pitavastatina y fenofibrato (Sigma-Aldrich Co. Ltd.) se suspendieron cada uno en una solución acuosa al 0,5 % de masa de metilcelulosa (Metolose (marca comercial registrada) SM-400, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.), y la cantidad de administración de la solución acuosa se ajustó hasta ser 2 ml/kg. La suspensión se almacenó en una botella sombreada en refrigeración (4 °C) y la preparación se llevó a cabo una vez cada 7 días. Adicionalmente, cuando la pitavastatina era un hidrato como en el caso del presente Ejemplo, el contenido de agua de un producto estándar se midió por un procedimiento convencional conocido por aquellos expertos en la técnica y la cantidad requerida en la producción de fármaco basada en el contenido en agua del "hidrato de calcio de pivastatina" usada en el presente Ejemplo se calculó.

40 3. Procedimiento de prueba

Con el fin de promediar la concentración de colesterol total y la concentración de triglicéridos en el plasma sanguíneo, las ratas se dividieron en los seis grupos siguientes (ocho animales en cada grupo), es decir, un grupo control como un primer grupo, un grupo administrado con compuesto A (0,3 mg/kg) sólo como un segundo grupo, un grupo administrado con pitavastatina (3 mg/kg) sólo como un tercer grupo, un grupo administrado con fenofibrato (100 mg/kg) sólo como un cuarto grupo, un grupo administrado con pitavastatina (3 mg/kg) y compuesto A (0,1 mg/kg) en combinación como un quinto grupo y un grupo administrado con pivastatina (3 mg/kg) y fenofibrato (100 mg/kg) en combinación como un sexto grupo.

Los dos medicamentos se administran oralmente repetidamente durante 28 días a una tasa de una vez al día (por la mañana). El grupo control del primer grupo se administró oralmente con 2 ml/kg de una solución acuosa al 0,5 % en masa de metilcelulosa.

En el día 28 después de la iniciación de la administración, las ratas se sometieron a ayuno y se administraron con fármaco y después de una hora, se llevó a cabo una prueba de tolerancia a glucosa oral. El nivel de glucosa en sangre se midió por un procedimiento enzimático.

4. Análisis estadísticos y procedimiento de procesamiento de datos

Los resultados se muestran en forma de un valor promedio \pm error estándar. Una comparación de grupo múltiple entre el grupo de control y los grupos administrados con fármaco se llevó a cabo usando ensayos de comparación múltiple de Dunnet. Se determinó que un índice de riesgo de menos del 5 % tiene una diferencia significativa.

5. Resultados de prueba

5 La fig. 3A muestra cambios en la tasa de aumento del nivel de glucosa en sangre a lo largo del tiempo en la prueba de tolerancia a glucosa oral, y la fig. 3B muestra la cantidad de aumento en el nivel de glucosa en sangre 30 minutos después de la carga de glucosa, donde se muestra que el nivel de glucosa en sangre en el grupo control es el máximo. El eje de las ordenadas en la fig. 3A indica la tasa de incremento (%) del nivel de glucosa en sangre y el eje de las abscisas indica el tiempo (minutos) desde la carga de glucosa. El eje de las ordenadas en la fig. 3B indica la tasa de incremento (%) del nivel de glucosa en sangre y el eje de las abscisas muestra, desde la izquierda, el grupo control del primer grupo, el grupo administrado sólo con compuesto A (0,3 mg/ml) del segundo grupo, el grupo administrado sólo con pitavastatina (3 mg/kg) del tercer grupo, el grupo administrado sólo con fenofibrato (100 mg/kg) del cuarto grupo, el grupo administrado con pitavastatina (3 mg/kg) y compuesto A (0,3 mg/kg) en combinación del quinto grupo y el grupo administrado con pitavastatina (3 mg/kg) y fenofibrato (100 mg/kg) en combinación del sexto grupo. El símbolo * en la fig. 3A y la fig. 3B indica que hay una diferencia significativa de $p < 0,05$.

El nivel de glucosa en sangre en un estómago vacío en el grupo control en el día de llevar a cabo la prueba de tolerancia a glucosa fue $153,0 \pm 4,6$ mg/dl. Adicionalmente, no se observó ninguna diferencia entre los grupos administrados con fármacos. Como se muestra en la fig. 3A, cuando se cargó glucosa, el grupo control, el grupo administrado con compuesto A sólo, el grupo administrado con pitavastatina sólo, el grupo administrado con fenofibrato sólo y el grupo administrado con pitavastatina y fenofibrato en combinación mostraron incrementos rápidos en el nivel de glucosa en sangre. Por el contrario, en el grupo administrado con pitavastatina y compuesto A en combinación, se suprimió claramente el incremento en el nivel de glucosa en sangre. Como se muestra en la fig. 3B, cuando la tasa de aumento del nivel de glucosa en sangre obtenida 30 minutos después de la carga de glucosa donde el nivel de glucosa en sangre del grupo control alcanzó el máximo, no se observó que ninguno de los grupos administrado con fármaco individual tuviera diferencias con el grupo control, pero el grupo administrado con pitavastatina y compuesto administrado en combinación suprimió claramente un incremento en el nivel de glucosa en sangre. Además, en este punto temporal, el grupo administrado con pitavastatina y fenofibrato en combinación suprimió un incremento en el nivel de glucosa en sangre sólo ligeramente.

30 Por lo tanto, se comprobó que el medicamento creado por la presente invención muestra un efecto extremadamente excelente también sobre diabetes mellitus.

Además, en relación con el factor de riesgo de síndrome metabólico, la grasa visceral excesiva, el metabolismo de glucosa anormal, el metabolismo de lípidos y la hipertensión anormal, cuando los resultados de Ejemplo 2 y Ejemplo 3 se toman conjuntamente y se contemplan, se sugiere que el medicamento es eficaz para los tres términos anteriores. Es decir, en un modelo animal tal como rata obesa Zucker, en el que la obesidad visceral se ha acumulado excesivamente, el medicamento proporcionado por la presente invención mejoró el metabolismo anormal de la glucosa, es decir, la tolerancia anormal a la glucosa y el metabolismo lipídico anormal, es decir, trigliceridemia, y por lo tanto, se espera que el medicamento tenga un efecto excelente contra el síndrome metabólico.

Aplicabilidad industrial

40 La presente invención es proporcionar un medicamento que tiene un efecto de disminuir fuertemente la concentración de colesterol total, la concentración de colesterol LDL, la concentración de triglicéridos y el nivel de glucosa en sangre y en particular, de bajar fuertemente la concentración de colesterol LDL. En particular, el medicamento de la presente invención es para proporcionar un medicamento muy efectivo contra una condición morbosa en la que la administración individual de una estatina no muestra efectos obvios y el medicamento es útil en las industrias farmacéuticas y tiene aplicabilidad industrial.

REIVINDICACIONES

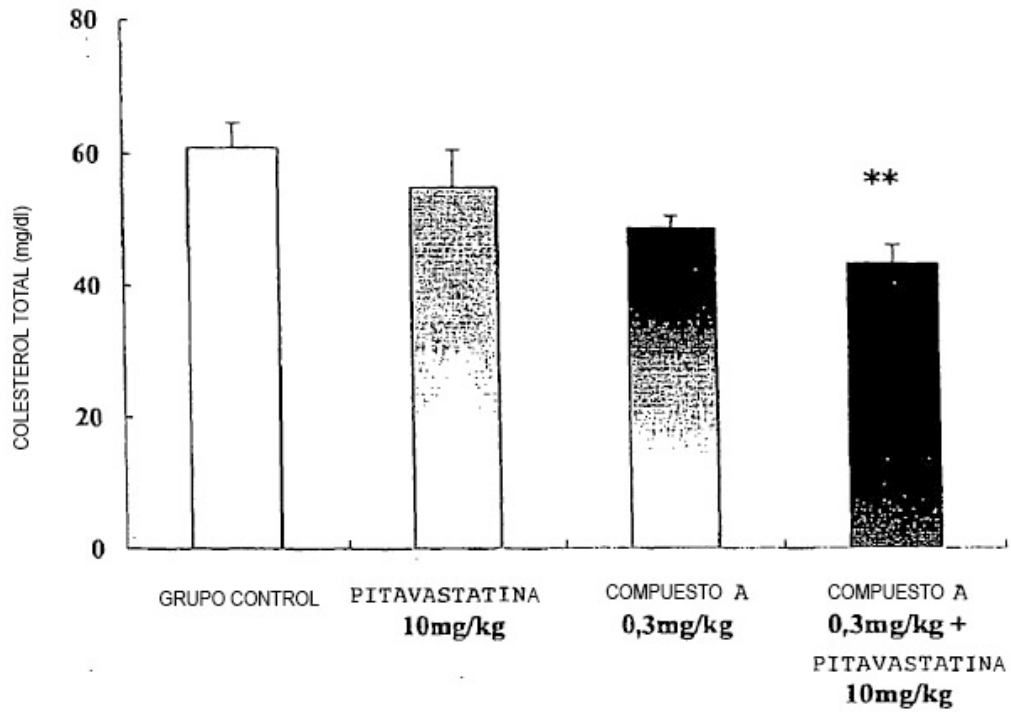
5 1. Una composición farmacéutica para su uso en la inmunización profiláctica y/o tratamiento terapéutico de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en hiperlipidemia, hiperlipidemia familiar, diabetes mellitus y síndrome metabólico, comprendiendo la composición:

ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]-aminometil]-fenoxi]butírico o una sal del mismo; y pitavastatina o una sal de la misma, o un derivado de lactona o solvatos del mismo.

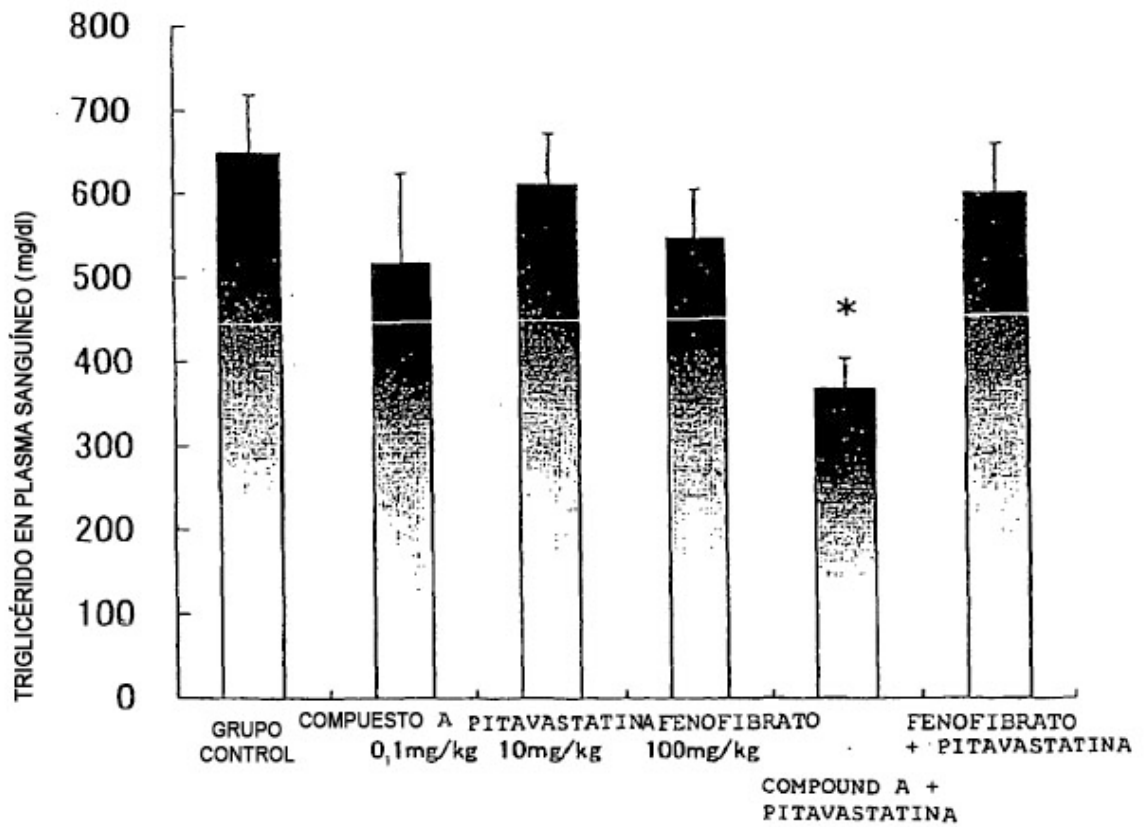
10 2. Uso de una composición farmacéutica para la preparación de un agente profiláctico y/o terapéutico para tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en hiperlipidemia, hiperlipidemia familiar, diabetes mellitus y síndrome metabólico, comprendiendo la composición:

ácido (R)-2-[3-[[N-(benzoxazol-2-il)-N-3-(4-metoxifenoxi)propil]-aminometil]-fenoxi]butírico o una sal del mismo; y pitavastatina o una sal de la misma, o un derivado de lactona o solvatos del mismo.

[FIG. 1]



[FIG. 2]



5

[FIG. 3]

