

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 799**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/4422 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 211/90 (2006.01)

C07D 215/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2007 E 07736973 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2000137**

54 Título: **Agente reductor de triglicéridos y agente de mejora del hiperinsulinismo**

30 Prioridad:

29.03.2006 JP 2006090160

27.07.2006 JP 2006204608

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

08.02.2016

73 Titular/es:

KOWA COMPANY, LTD. (50.0%)
6-29, NISHIKI 3-CHOME NAKA-KU
NAGOYA-SHI, AICHI 460-8625, JP y
NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

YOKOYAMA, TORU y
AOKI, TARO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 558 799 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 reductor de triglicéridos y agente de mejora del hiperinsulinismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un agente reductor de triglicéridos que exhibe un excelente efecto reductor de triglicéridos y a un agente de mejora de la hiperinsulinemia.

10 **Técnica anterior**

Los triglicéridos son los componentes predominantes de los lípidos neutros en sangre y, fisiológicamente, se usan como fuente de energía en el tejido periférico. Se piensa que la hipertrigliceridemia, que implica un aumento de los niveles de triglicéridos en sangre, es un factor de riesgo de arteriosclerosis y realmente se usa como patrón diagnóstico para el síndrome metabólico. Por tanto, para pacientes que sufren o que se sospecha que sufren hipertrigliceridemia, es deseable reducir los triglicéridos en sangre hasta un nivel adecuado mediante el uso de un fármaco o a través de otros métodos.

La hiperinsulinemia es una enfermedad causada por hipersecreción de insulina en los islotes de Langerhans del páncreas, de modo que la hipersecreción compensa la hiperglucemia que se produce en la diabetes o en un estado prediabético. Cuando se ha hipersecretado insulina, la capacidad para secretar hormona pancreática y el uso de azúcar en los tejidos periféricos están alterados y la insulina en sangre se mantiene en niveles elevados, lo que produce diversas complicaciones. Por ejemplo, se producen retinopatía, empeoramiento de la nefropatía e inducción de la diferenciación de los adipocitos u otras células. Por tanto, la mejora de la hiperinsulinemia es eficaz para la prevención de dichas complicaciones y de la obesidad, en particular la prevención de la acumulación de grasa visceral. Por tanto, existe demanda de un agente de mejora de la hiperinsulinemia de alta eficacia.

Las afecciones patológicas y enfermedades mencionadas anteriormente están muy relacionadas con el síndrome metabólico, cuyos patrones para el diagnóstico se han publicado recientemente y se clasifican como enfermedades relacionadas con el estilo de vida, incluida la hiperlipidemia. De acuerdo con el patrón para el diagnóstico, el síndrome metabólico se define como una afección en la que la obesidad con incremento de grasa visceral se complica con dos o más de hiperglucemia, hipertensión e hiperlipidemia.

Se administran estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa) a los pacientes de hiperlipidemia, ya que se prevé que ejerzan una intensa acción reductora del colesterol.

Se sabe que las estatinas tienen una acción sobre los lípidos neutros; específicamente, una ligera acción reductora de triglicéridos concomitante a la acción reductora del colesterol (véase, por ejemplo, el documento no patente 1). No obstante, cuando se usa una estatina de forma individual, su acción reductora de triglicéridos es insuficiente. Por tanto, se ha propuesto el uso de estatinas en combinación con un agente reductor de triglicéridos; por ejemplo, un fármaco de tipo fibrato. No obstante, se ha notificado que se produce rabdomiólisis como efecto secundario adverso en pacientes con un trastorno renal, cuando se usan combinados un fármaco de tipo fibrato que tiene una fuerte acción reductora de triglicéridos y estatinas. Por tanto, esta administración combinada debe llevarse a cabo muy cuidadosamente.

También se sabe que las estatinas tienen una acción sobre la insulina; específicamente, una ligera acción de mejora de la resistencia a la insulina concomitante a la acción reductora del colesterol (véase, por ejemplo, el documento no patente 2). Sin embargo, no se conoce ningún efecto de las estatinas en la mejora de la hiperinsulinemia. Cuando una estatina se usa de forma individual, su acción de mejora de la resistencia a la insulina es insuficiente. Por tanto, se ha propuesto el uso de estatinas en combinación con otros agentes de mejora de la resistencia a la insulina, tal como metformina o glitazonas, y su uso en combinación con un agente hipoglucémico tal como un agente sulfonilurea. No obstante, cuando la estatina se usa con otro agente, tal como un agente de mejora de la resistencia a la insulina o un agente hipoglucémico, el control de los niveles de azúcar en sangre es difícil, lo que posiblemente produzca un estado hipoglucémico mortal. Por tanto, esta administración combinada debe llevarse a cabo también muy cuidadosamente.

En general, en muchos pacientes que sufren hiperlipidemia, diabetes, síndrome metabólico etc., se produce hipertrigliceridemia debido a la obesidad o a la alteración de una función metabólica. Asimismo, en muchos se produce hiperinsulinemia debido a la hiperfunción secretora de insulina del páncreas, hiperfunción que compensa la hiperglucemia. Por tanto, se ha producido una demanda de un fármaco que reduzca los efectos secundarios adversos y que estimule una eficaz acción reductora de triglicéridos, además de la demanda de un fármaco que estimule la acción de mejora de la hiperinsulinemia en la que los fármacos se usen en combinación con una estatina que sirve como agente de tratamiento de la hiperlipidemia.

Entretanto, se usa un antagonista del calcio como agente terapéutico para la hipertensión y la angina de pecho, pero no se prevé su uso como acción reductora de triglicéridos ni acción de mejora de la hiperinsulinemia, en vista del

mecanismo de acción del antagonista. Adicionalmente, se ha notificado que el besilato de amlodipino, un antagonista del calcio, aumenta los niveles de triglicéridos de los pacientes con hipertensión (véase el documento no patente 3). Asimismo, se ha comunicado que amlodipino no proporciona un efecto significativo sobre los niveles plasmáticos de triglicéridos de los pacientes con hipertensión (véase el documento no patente 4). En modelos animales, cuando se administra a ratas con hipertrigliceridemia cargadas con fructosa, el besilato de amlodipino no tiene una acción significativa reductora de triglicéridos o una acción de mejora de la hiperinsulinemia (véase el documento no patente 5).

Es notable que la acción principal de los antagonistas de calcio es una actividad hipotensora basándose en la unión selectiva a los canales de calcio dependientes del potencial de membrana de la célula, lo que reduce el flujo de los iones de calcio al interior de las células y relaja el músculo liso de los vasos coronarios y periféricos. Hasta ahora no se ha notificado una acción directa de descomposición de lípidos ni una acción de biosíntesis, secreción y descomposición de insulina.

Las estatinas tienen una acción reductora del colesterol, mientras que un antagonista del calcio tiene una acción hipotensora. Por tanto, en el campo clínico, los dos agentes se administran en combinación a los pacientes que sufren ambas cosas, hiperlipidemia e hipertensión. En algunos documentos científicos se refiere la administración de atorvastatina y amlodipino en combinación a pacientes que sufren una enfermedad de las arterias coronarias. En los estudios no se han hallado diferencias entre un nivel de triglicéridos en plasma del grupo de administración combinada y el de un grupo de administración de atorvastatina de forma individual (véanse los documentos no patente 6 y 7). Además, estos documentos no divulgan niveles de insulina en plasma. De un modo similar, en modelos animales (ratones modificados genéticamente) no se han hallado diferencias entre los niveles plasmáticos de triglicéridos de un grupo de administración de atorvastatina individualmente y los de un grupo de administración combinada de atorvastatina-amlodipino (véase el documento no patente 8). El documento no describe que la administración combinada produce un efecto sobre los niveles de insulina en plasma. Algunas publicaciones de patentes (abiertas a consulta por el público) divulgan la administración combinada de estatina y amlodipino (véanse los documentos patente 1 a 3). No obstante, estos documentos patentes no mencionan los efectos de la administración combinada de estatina y un antagonista del calcio sobre la acción reductora de los triglicéridos y sobre la hiperinsulinemia.

Documento de patente 1:

Publicación Internacional folleto WO01/11259

Documento de patente 2:

Publicación Internacional folleto WO01/11260

Documento de patente 3:

Publicación Internacional folleto WO01/11263

Documento no patente 1:

Clin. Cardiol., 19 (9): 683-9, 1996

Documento no patente 2:

Therapeutic Research, 24: 1383-1389, 2003

Documento no patente 3:

Curr. Med. Res. Opin., 21(6): 951-8, 2005

Documento no patente 4:

Br. J. Clin. Pharmacol., 39 (5): 471-6, 1995

Documento no patente 5:

Hypertension, 45: 1012-18, 2005

Documento no patente 6:

Am. J. Hypertension, 17: 823-827, 2004

Documento no patente 7:

Am. J. Cardiol., 95: 249-253, 2005

5 Documento no patente 8:

J. Mol. Cell. Cardiol., 35: 109-118, 2003

10 **Divulgación de la invención**

Problemas que ha de resolver la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un fármaco que tiene una acción reductora de triglicéridos y una acción de mejora de la hiperinsulinemia excelentes y que tenga efectos secundarios adversos reducidos.

15 **Medios para resolver los problemas**

20 En vista de lo anterior, los presentes inventores han realizado extensos estudios y, sorprendentemente, han hallado que se puede obtener una importante acción reductora de triglicéridos y una acción de mejora de la hiperinsulinemia mediante el uso en combinación de un compuesto de pitavastatina, tal como pitavastatina cálcica, y amlodipino, conocido como antagonista del calcio, o una sal del mismo. La presente invención se ha conseguido sobre la base de este hallazgo.

25 De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un agente reductor de triglicéridos caracterizado porque contiene un compuesto de pitavastatina y amlodipino, o una sal del mismo.

La presente invención también proporciona un agente preventivo y/o terapéutico para la hipertrigliceridemia, caracterizado porque contiene un compuesto de pitavastatina, y amlodipino o una sal del mismo.

30 La presente invención también proporciona un agente de mejora de la hiperinsulinemia caracterizado porque contiene un compuesto de pitavastatina y amlodipino, o una sal del mismo.

35 La presente invención también proporciona un agente preventivo y/o terapéutico para la hiperinsulinemia, caracterizado porque contiene un compuesto de pitavastatina, y amlodipino o una sal del mismo.

La presente invención también proporciona un agente de mejora del síndrome metabólico caracterizado porque contiene un compuesto de pitavastatina y amlodipino, o una sal del mismo.

40 La presente invención también proporciona un agente preventivo y/o terapéutico para el síndrome metabólico, caracterizado porque contiene un compuesto de pitavastatina, y amlodipino o una sal del mismo.

La presente invención también proporciona un método para reducir los niveles de triglicéridos, caracterizado porque comprende administrar un compuesto de pitavastatina y amlodipino o una sal del mismo a un sujeto que lo necesite.

45 La presente invención también proporciona un método para la prevención y/o el tratamiento de la hipertrigliceridemia, caracterizado porque comprende administrar un compuesto de pitavastatina y amlodipino o una sal del mismo a un sujeto que lo necesite.

50 La presente invención también proporciona un método para mejorar la hiperinsulinemia, caracterizado porque comprende administrar un compuesto de pitavastatina y amlodipino o una sal del mismo a un sujeto que lo necesite.

55 La presente invención también proporciona un método para la prevención y/o el tratamiento de la hiperinsulinemia, caracterizado porque comprende administrar un compuesto de pitavastatina y amlodipino o una sal del mismo a un sujeto que lo necesite.

La presente invención también proporciona un método para mejorar el síndrome metabólico, caracterizado porque comprende administrar un compuesto de pitavastatina y amlodipino o una sal del mismo a un sujeto que lo necesite.

60 La presente invención también proporciona un método para la prevención y/o el tratamiento del síndrome metabólico, caracterizado porque comprende administrar un compuesto de pitavastatina y amlodipino o una sal del mismo a un sujeto que lo necesite.

65 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de pitavastatina y amlodipino o una sal del mismo para producir un agente reductor de triglicéridos.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de pitavastatina y amlodipino o una sal del mismo para producir un agente preventivo y/o terapéutico para la hipertrigliceridemia.

5 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de pitavastatina y amlodipino o una sal del mismo para producir un agente de mejora de la hiperinsulinemia.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de pitavastatina y amlodipino o una sal del mismo para producir un agente preventivo y/o terapéutico para la hiperinsulinemia.

10 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de pitavastatina y amlodipino o una sal del mismo para producir un agente de mejora del síndrome metabólico.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de pitavastatina y amlodipino o una sal del mismo para producir un agente preventivo y/o terapéutico para el síndrome metabólico.

15

Efectos de la invención

De acuerdo con la presente invención se puede proporcionar un agente reductor de triglicéridos y un agente preventivo y/o terapéutico para la hipertrigliceridemia, que exhiba un efecto excelente reductor de triglicéridos y menos efectos secundarios adversos. De acuerdo con la presente invención se puede proporcionar un agente de mejora de la hiperinsulinemia y un agente preventivo y/o terapéutico para la hiperinsulinemia, que exhiba un efecto excelente de mejora de la hiperinsulinemia y menos efectos secundarios adversos. De acuerdo con la presente invención, la hipertrigliceridemia y la hiperinsulinemia de un paciente con hiperlipidemia se pueden prevenir y/o tratar con eficacia mediante la administración de un compuesto de pitavastatina y amlodipino o una sal del mismo combinados. De acuerdo con la presente invención se puede efectuar la prevención y el tratamiento del síndrome metabólico y mejorar el estado del síndrome metabólico.

Breve descripción de las figuras

30 Fig. 1: Un gráfico que muestra un efecto de la administración individual o combinada de pitavastatina cálcica (descrita simplemente como pitavastatina) y besilato de amlodipino (descrito simplemente como amlodipino) sobre los niveles plasmáticos de triglicéridos.
 Fig. 2: Un gráfico que muestra un efecto de la administración individual o combinada de pitavastatina cálcica (descrita simplemente como pitavastatina) y besilato de amlodipino (descrito simplemente como amlodipino) sobre los niveles plasmáticos de insulina.

Mejores modos para llevar a cabo la invención

40 El compuesto de pitavastatina usado en la presente invención abarca pitavastatina, una sal del mismo, una forma lactona del mismo, un hidrato de cualquiera de ellos y un solvato de cualquiera de ellos con el disolvente que es farmacéuticamente aceptable. El compuesto de pitavastatina tiene una actividad inhibidora de la síntesis de colesterol basada en la inhibición de la HMG-CoA reductasa y se sabe que sirven como agente terapéutico para la hiperlipidemia. Los ejemplos de la sal de pitavastatina incluyen sales de metales alcalinos, tales como una sal de sodio y una sal de potasio; sales de metales alcalino térreos tales como una sal de calcio y una sal de magnesio; sales de aminas orgánicas tales como una sal de fenetilamina, y una sal de amonio. De estas, se prefieren las sales de pitavastatina, siendo particularmente preferidas la sal de calcio y la sal de sodio.

50 El compuesto de pitavastatina se puede producir mediante un método divulgado en la patente de Estados Unidos n.º 5.856.336 o en la solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública (*kokai*) n.º 1-279866.

Como se ha mencionado anteriormente, el amlodipino o una sal del mismo usado en la presente invención es un antagonista del calcio. Entre estas especies, el besilato de amlodipino está disponible fácilmente como producto comercial. No se impone limitación particular alguna sobre la sal de amlodipino, siempre que la sal sea farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de la sal incluyen sales de ácido inorgánico tales como clorhidrato, sulfato, nitrato, bromhidrato y fosfato; y sales de ácido orgánico tales como acetato, trifluoroacetato, fumarato, maleato, lactato, tartrato, citrato, succinato, malonato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, besilato (bencenosulfonato), camsilato (alcanforsulfonato), etanosulfonato y nicotinato. De estos, se prefieren el besilato y el camsilato, siendo el besilato particularmente preferido.

60 De acuerdo con la presente invención, un compuesto de pitavastatina y amlodipino, o una sal del mismo, se administran en combinación. Como se muestra en el ejemplo siguiente del presente documento, cuando un compuesto de pitavastatina y amlodipino se administran en combinación a ratas con hipertrigliceridemia cargadas con fructosa (grupo de evaluación), los niveles plasmáticos de triglicéridos y los niveles plasmáticos de insulina disminuyen considerablemente y la hipertrigliceridemia y la hiperinsulinemia mejoran, en comparación con el caso en el que cada uno de los dos agentes se administra por separado. Por tanto, el fármaco de la presente invención es útil para la prevención y/o tratamiento de la hipertrigliceridemia y la hiperinsulinemia.

65

El compuesto de pitavastatina y amlodipino o una sal del mismo contenidos en el fármaco de la presente invención se pueden administrar a través de una vía seleccionada de forma adecuada de acuerdo con las afecciones de un paciente que lo necesite. Se puede usar cualquiera de estas formas de dosificación, incluyendo polvo, gránulos, jarabe seco, comprimidos, cápsulas e inyecciones. Las formas de dosificación se pueden producir mezclando un compuesto de pitavastatina y amlodipino o una sal del mismo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y procesando a través de un método de rutina conocido por los expertos en la técnica.

En un procedimiento de preparación de una formulación sólida oral, a los agentes se añade un vehículo y un aditivo opcional, tal como un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un colorante, un agente edulcorante o un agente aromatizante, y la mezcla se procesa, a través de un método de rutina, en forma de comprimidos, gránulos, polvo, cápsulas etc. Dichos aditivos pueden ser aquellos generalmente usados en la técnica. Los ejemplos del vehículo incluyen lactosa, cloruro sódico, glucosa, almidón, celulosa microcristalina y ácido silícico. Los ejemplos del aglutinante incluyen agua, etanol, propanol, jarabe simple, líquido de gelatina, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, goma laca, fosfato cálcico y poli(vinilpirrolidona). Los ejemplos del disgregante incluyen polvo de agar, hidrogenocarbonato de sodio, laurilsulfato sódico y monoglicérido de estearilo. Ejemplos del lubricante incluyen talco purificado, una sal de ácido esteárico, bórax y polietilenglicol. Los ejemplos del colorante incluyen β -caroteno, sesquióxido de hierro amarillo y caramelo. Los ejemplos del agente edulcorante incluyen sacarosa y piel de naranja amarga.

En un procedimiento de preparación de una formulación líquida oral, a los agentes se añaden un aditivo tal como un agente edulcorante, un tampón, un estabilizante o un conservante y la mezcla se procesa, a través de un método de rutina, en forma de líquido oral, jarabe, elixir, etc. Dichos aditivos pueden ser los usados generalmente en la técnica. Los ejemplos de agentes edulcorantes incluyen sacarosa. Los ejemplos de los tampones incluyen citrato sódico. Los ejemplos del estabilizante incluyen goma tragacanto. Los ejemplos de los conservantes incluyen éster de ácido p-oxibenzoico.

En un procedimiento de preparación de una inyección, a los agentes se añaden un regulador del pH, un estabilizante, un agente de tonicidad, etc., y la mezcla se procesa, a través de un método de rutina, en inyecciones subcutáneas, intramusculares e intravenosas. Dichos aditivos pueden ser los empleados generalmente en la técnica. Los ejemplos del regulador del pH incluyen fosfato sódico. Los ejemplos del estabilizante incluyen piro-sulfito sódico. Los ejemplos del agente de tonicidad incluyen cloruro sódico.

Lo se imponen limitaciones concretas algunas sobre el modo de administración del fármaco de la presente invención. Los dos agentes se pueden administrar de forma simultánea o por separado con un intervalo. En otras palabras, un compuesto de pitavastatina y amlodipino, o una sal del mismo, se pueden formular en un solo fármaco o se pueden formar por separado en productos farmacológicos que se pueden incorporar en combinación en un kit. Cuando los dos agentes se forman en productos farmacológicos separados, estos productos farmacológicos no tienen necesariamente la misma forma de fármaco. Estos agentes se pueden administrar a frecuencias diferentes.

En la presente invención, cuando se administra un solo fármaco que contiene los dos agentes, la proporción en masa entre el compuesto de pitavastatina y el amlodipino o una sal del mismo es, preferentemente, de 1:0.05 a 1:50, más preferentemente de 1:0.1 a 1:10.

En la presente invención, la dosis de cada agente se selecciona adecuadamente de acuerdo con la afección del paciente al que se administra el agente, siempre que la dosis sea una cantidad eficaz. Preferentemente, la dosis diaria de un compuesto de pitavastatina es de 0,01 a 50 mg, más preferentemente de 0,1 a 10 mg, mientras que la dosis diaria de amlodipino o una sal del mismo es, preferentemente, de 1 a 50 mg, más preferentemente de 2,5 mg a 20 mg. La administración se puede realizar una vez al día o se puede dividir en dos veces o más.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se describirá con más detalle a modo de ejemplo, que no deberán interpretarse como limitantes de la invención en relación a esto.

Ejemplo 1

La pitavastatina cálcica (en lo sucesivo en el presente documento denominada simplemente pitavastatina) y el besilato de amlodipino (en lo sucesivo en el presente documento denominado simplemente amlodipino) se administraron a un sujeto en combinación, y la acción reductora de los niveles de triglicéridos en plasma y la acción de mejora de la hiperinsulinemia se evaluaron mediante el siguiente procedimiento de ensayo.

1. Animales analizados y condiciones de cría

Ratas macho Sprague Dawley de 7 semanas de edad (Clea Japan, Inc.) fueron alimentadas en una estancia de cría en la que se mantuvo un ciclo de luz y oscuridad (duración de la luminosidad mediante luz en la estancia: De 7 de la mañana a 7 de la tarde) a una temperatura y a una humedad de 23 ± 3 °C y 55 ± 15 % durante todo el periodo de

ensayo. Se dejó que las ratas tomaran pienso sólido (CE2; producto de Oriental Yeast Co., Ltd.) y fructosa acuosa al 25 %, a voluntad.

2. Preparación de fármaco

Cada uno de pitavastatina y amlodipino se suspendió en una solución acuosa al 1,0 % en masa de hidroxipropilmetilcelulosa (producto de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) en una cantidad tal que la dosis de la misma se ajustó a 1 ml/kg. La suspensión se refrigeró a 4 °C en un frasco tapado. Cada fármaco se preparó cada 7 días.

3. Procedimiento de ensayo

Una vez que se hubo alimentado a las ratas a demanda con fructosa acuosa al 25 % durante dos semanas se midieron los niveles de triglicéridos por medio de un ensayo E de triglicéridos Wako (producto de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Entre las ratas, se retiraron las que tenían niveles plasmáticos de triglicéridos indeseablemente bajos y se proporcionaron los siguientes grupos. Específicamente, se dividió a 48 ratas en cuatro grupos (cada uno con 12 ratas) de forma que se igualaron los niveles plasmáticos promedio de triglicéridos. Los cuatro grupos fueron (1) un grupo control, (2) un grupo de administración de pitavastatina individual (10 mg/kg), (3) un grupo de administración de amlodipino (15 mg/kg) individual y (4) un grupo de administración de pitavastatina (10 mg/kg) y amlodipino (15 mg/kg) combinados.

La pitavastatina y el amlodipino se administraron por vía oral una vez al día (4 de la tarde) repetidamente durante 21 días. Al grupo control se administró por vía oral una solución acuosa a, 1,0 % en masa a 1 ml/kg una vez al día (4 de la tarde). Ahora cada grupo se obtuvo sangre de cada rata 22 horas tras la administración final y se midieron los niveles de triglicéridos en plasma por medio de un ensayo E de triglicéridos de Wako (producto de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y se midieron los niveles plasmáticos de insulina por medio de un kit de insulina Levis (producto de Shibayagi Co., Ltd.).

4. Análisis estadístico y método de procesamiento de datos

Los niveles promedio determinados de cada grupo están representados por el valor promedio \pm desviación estándar. La diferencia entre cada grupo de administración y el grupo control se analizó mediante la prueba paramétrica de Dunnett y los valores p del 5 % o menores ($p < 0,05$) se consideraron estadísticamente significativos. El efecto sinérgico se evaluó de acuerdo con la fórmula de Burgi.

Las Figs. 1 y 2 muestran los resultados. Como se muestra en la Fig. 1, los niveles plasmáticos de triglicéridos del grupo tratado con pitavastatina solo y del grupo tratado con amlodipino solo fueron casi equivalentes a los del grupo control. Por el contrario, mediante la administración de los dos agentes en combinación, los niveles plasmáticos de triglicéridos se redujeron significativamente ($p < 0,01$). Mediante el cálculo con la fórmula de Burgi, los niveles plasmáticos relativos de triglicéridos del grupo tratado con la combinación de pitavastatina-amlodipino (0,554, basado en el grupo control) fueron menores que el producto de los niveles relativos de los grupos de tratamiento con el agente solo ($0,966 \times 0,831 = 0,803$), de modo que se confirma un efecto reductor sinérgico.

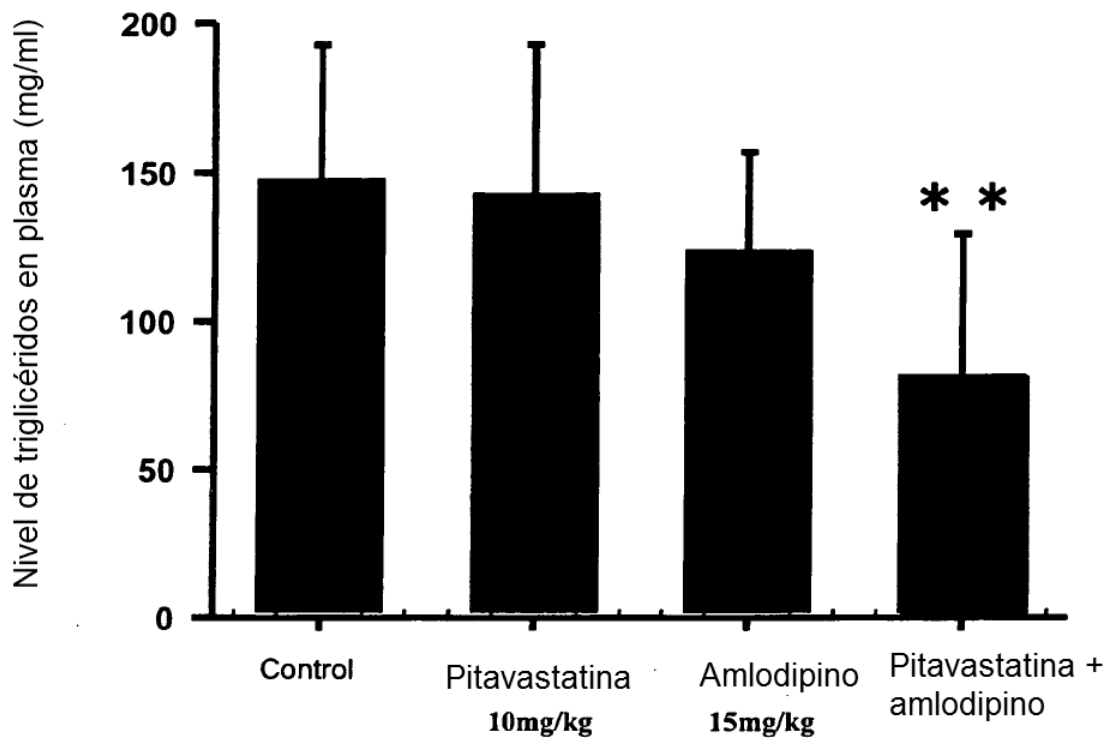
Como se muestra en la Fig. 2, los niveles plasmáticos de insulina del grupo tratado con pitavastatina solo y del grupo tratado con amlodipino solo no cambiaron significativamente en comparación con el grupo control. Por el contrario, los niveles plasmáticos de insulina disminuyeron significativamente ($p < 0,05$) mediante la administración combinada. Mediante el cálculo con la fórmula de Burgi, los niveles plasmáticos relativos de insulina del grupo tratado con la combinación de pitavastatina-amlodipino (0,657, basado en el grupo control) fueron menores que el producto de los niveles relativos de los grupos de tratamiento con el agente solo ($0,971 \times 0,771 = 0,749$), de modo que se confirma un efecto reductor sinérgico.

Por tanto, se encontró que la administración combinada de pitavastatina y amlodipino exhibía un considerablemente excelente efecto de reducción de los niveles plasmáticos de triglicéridos y de los niveles plasmáticos de insulina, en comparación con los casos en los que los respectivos agentes se administraron de forma individual.

REIVINDICACIONES

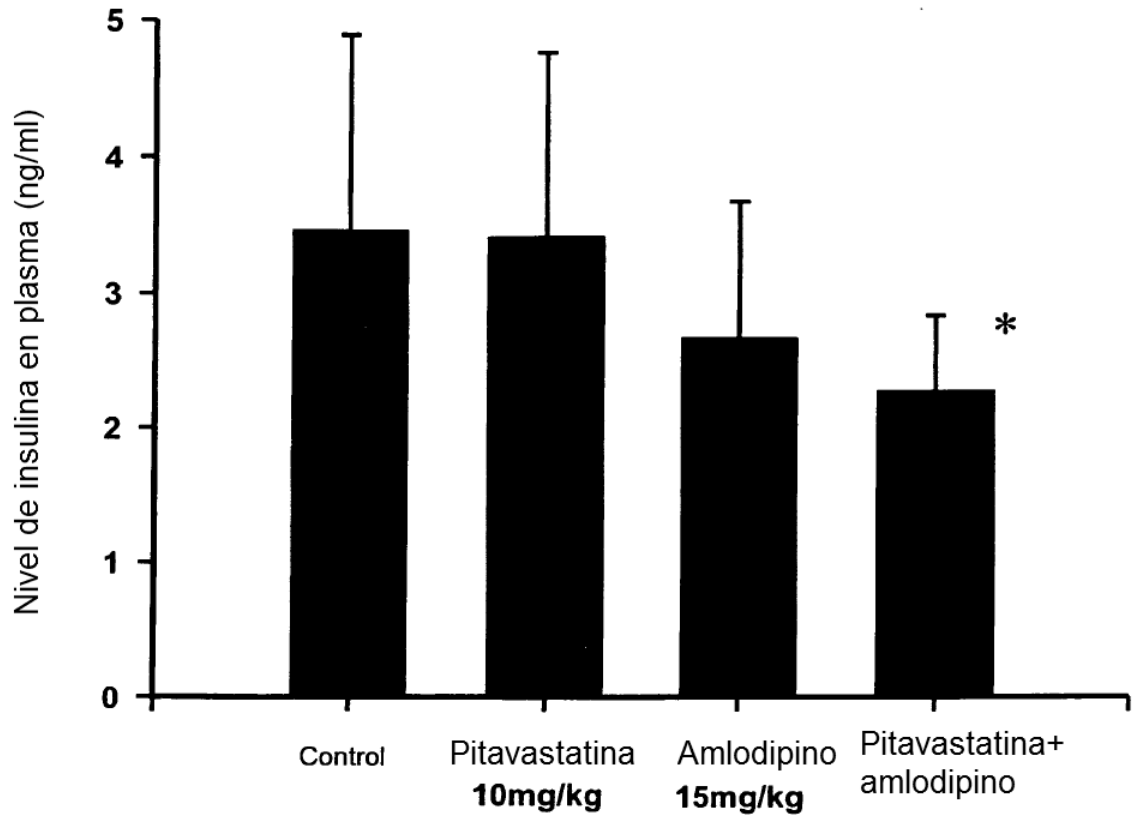
1. Uso de un compuesto de pitavastatina y amlodipino o una sal del mismo para
5 - producir un agente reductor de triglicéridos o
 - para producir un agente preventivo y/o terapéutico para la hipertrigliceridemia.
2. Uso de un compuesto de pitavastatina y amlodipino o una sal del mismo para
10 - producir un agente de mejora de la hiperinsulinemia o
 - para producir un agente preventivo y/o terapéutico para la hiperinsulinemia.
3. Uso de un compuesto de pitavastatina y amlodipino o una sal del mismo para
15 - producir un agente de mejora del síndrome metabólico o
 - para producir un agente preventivo y/o terapéutico para el síndrome metabólico.
4. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el compuesto de pitavastatina es
20 pitavastatina cálcica.
5. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la sal de amlodipino es besilato de amlodipino.

Fig. 1



** : $p < 0,01$

Fig. 2



* : $p < 0,05$