



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0621942-0 A2**



(22) Data de Depósito: 04/08/2006
(43) Data da Publicação: 18/10/2011
(RPI 2128)

(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/47
A61K 31/216
A61P 1/16
A61P 1/18
A61P 3/00
A61P 3/06
A61P 3/08
A61P 3/10
A61P 7/02

(54) Título: PREPARAÇÃO QUE REDUZ UMA CONCENTRAÇÃO DE UM ÁCIDO GRAXO LIVRE E/OU FIBRINOGENÍO NO SANGUE, AGENTE PARA REDUÇÃO DA QUANTIDADE DE UM ÁCIDO GRAXO LIVRE NO SANGUE, AGENTE PARA REDUÇÃO DA QUANTIDADE DE FIBRINOGENÍO NO SANGUE, MÉTODO DE PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE HIPER-ACIDEMIA DE ÁCIDO GRAXO LIVRE, SÍNDROME METABÓLICA, DIABETES TIPO II, COMPLICAÇÕES CAUSADAS POR DIABETES TIPO II, LIPOTOXICIDADE, METABOLISMO ANORMAL DE LIPÍDEOS, INTOLERÂNCIA À GLICOSE, SECREÇÃO PREJUDICADA DE INSULINA, GORDURA HEPÁTICA, LIPOPROTEINEMIA DE HIPO-ALTA DENSIDADE, OU TROMBOSE, E USO DE UMA PREPARAÇÃO

(57) Resumo: PREPARAÇÃO QUE REDUZ UMA CONCENTRAÇÃO DE UMA ÁCIDO GRAXO LIVRE E/OU FIBRINOGENÍO NO SANGUE, AGENTE PARA REDUÇÃO DA QUANTIDADE DE UM ÁCIDO GRAXO LIVRE NO SANGUE, AGENTE PARA REDUÇÃO DA QUANTIDADE DE FIBRINOGENÍO NO SANGUE, MÉTODO DE PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE HIPER-ACIDEMIA DE ÁCIDO GRAXO LIVRE, SÍNDROME METABÓLICA, DIABETES TIPO II, COMPLICAÇÕES CAUSADAS POR DIABETES TIPO II, LIPOTOXICIDADE, METABOLISMO ANORMAL DE LIPÍDEOS, INTOLERÂNCIA À GLICOSE, SECREÇÃO PREJUDICADA DE INSULINA, GORDURA HEPÁTICA, LIPOPROTEINEMIA DE HIPO-ALTA DENSIDADE, OU TROMBOSE, E USO DE UMA PREPARAÇÃO Trata-se do preparo de uma preparação (composição farmacêutica) para reduzir uma concentração de um ácido graxo livre e/ou fibrinogênio no sangue. A preparação contém um agente de estatina compreendendo pelo menos um composto de estatina possuindo uma estrutura esquelética de benzopiridina (por exemplo, pitavastatina) e um agente de fibrato (por exemplo, fenofibrato). A preparação é útil como agente de prevenção ou tratamento para hiper-acidemia de ácido graxo livre, síndrome metabólica, ou diabetes tipo II.

(73) Titular(es): Aska Pharmaceutical Co., Ltd.

(72) Inventor(es): Hashime Kanazawa, Masaya Morimoto, Naoto Tanimori

(74) Procurador(es): Walter de Almeida Martins

(86) Pedido Internacional: PCT JP2006315534 de 04/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2008/015763de
07/02/2008



PREPARAÇÃO QUE REDUZ UMA CONCENTRAÇÃO DE UM ÁCIDO GRAXO LIVRE E/OU FIBRINOGENIO NO SANGUE, AGENTE PARA REDUÇÃO DA QUANTIDADE DE UM ÁCIDO GRAXO LIVRE NO SANGUE, AGENTE PARA REDUÇÃO DA QUANTIDADE DE FIBRINOGENIO NO SANGUE, MÉTODO DE PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE HIPER-ACIDEMIA DE ÁCIDO GRAXO LIVRE, SÍNDROME METABÓLICA, DIABETES TIPO II, COMPLICAÇÕES CAUSADAS POR DIABETES TIPO II, LIPOTOXICIDADE, METABOLISMO ANORMAL DE LIPÍDEOS, INTOLERÂNCIA À GLICOSE, SECREÇÃO PREJUDICADA DE INSULINA, GORDURA HEPÁTICA, LIPOPROTEINEMIA DE HIPO-ALTA DENSIDADE, OU TROMBOSE, E USO DE UMA PREPARAÇÃO

ÁREA TÉCNICA

A presente invenção refere-se a uma preparação que contém um agente de estatina e um agente de fibrato e que é útil para um agente de prevenção (ou profilaxia) ou de tratamento (ou terapêutico) para síndromes metabólicas, diabetes tipo II (diabetes mellitus não dependente de insulina), complicações oriundas de diabetes tipo II, ou outras doenças, e refere-se a um método para produção da preparação.

TÉCNICA ANTERIOR

Os agentes de estatina (ou drogas de estatina) possuem uma atividade supressora de síntese de colesterol mediante inibição de hidróximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase, que é uma enzima limitadora de taxa na via de biossíntese de colesterol, e têm sido amplamente utilizados

como agentes de prevenção (ou profilaxia) ou de tratamento (ou terapêuticos) para hiperlipidemia. A pravastatina, sinvastatina, fluvastatina, atorvastatina, lovastatina, cerivastatina, rosuvastatina, e outras tornaram-se conhecidas como agentes representativos de estatina. Estes 5 agentes de estatina são relativamente altamente eficazes para redução de concentrações de colesterol total e de colesterol com ligação a lipoproteína de baixa densidade ("Low-Density Lipoproteins" - LDL) no sangue. Entretanto, 10 estes agentes de estatina não são muito eficazes para decréscimo de concentrações de triglicerídeos no sangue, decréscimo de concentrações de ácidos graxos livres no sangue, e acréscimo de colesterol com ligação a lipoproteínas de alta densidade ("High-Density 15 Lipoproteins" - HDL).

Desta forma, tornou-se necessária uma preparação (ou um agente) capaz de reduzir a concentração de colesterol total, a concentração de colesterol-LDL, a concentração de triglicerídeos, e a concentração de ácidos 20 graxos livres, e aumentar a concentração de colesterol-HDL. Em particular, tornou-se desejável uma preparação (composição farmacêutica), que apresente as atividades farmacológicas mencionadas acima em baixas dosagens.

Os agentes de fibrato (ou drogas de fibrato) 25 possuem uma atividade em que não somente reduzem o colesterol LDL e triglicerídeos mediante inibição de síntese ou secreção dos triglicerídeos no fígado, mas

também aumentam o colesterol HDL e tornaram-se conhecidos como agentes para prevenção ou tratamento de hiperlipidemia. Entretanto, os agentes de fibrato não apresentam uma atividade muito intensa em termos de
5 decréscimo do colesterol total no sangue.

Incidentalmente, os seguintes fatos tornaram-se conhecidos: cada um de agentes de estatina e agentes de fibrato é utilizado não apenas individualmente mas também em combinação com diversos agentes. Por exemplo, as
10 seguintes combinações tornaram-se conhecidas: (1) uma composição farmacêutica contendo uma combinação de fenofibrato e bezafibrato com metformina conhecida como um remédio para diabetes, para redução de hiperglicemia devida a diabetes não dependente de insulina (por exemplo, vide o
15 Documento de Patente 1), (2) um agente terapêutico para hiperlipidemia, aterosclerose, ou hipercolesterolemia, que compreende fenofibrato, bezafibrato, ou clinofibrato, em combinação com um composto inibidor de proteína de transferência de éster de colesterol (por exemplo, vide o
20 Documento de Patente 2), (3) um agente terapêutico para hiperlipidemia, aterosclerose, ou hipercolesterolemia, que compreende fenofibrato, bezafibrato, ou clinofibrato, em combinação com um composto inibidor de transporte de ácido biliar ileal (por exemplo, vide o Documento de Patente 3),
25 (4) um agente para profilaxia ou tratamento de aterosclerose, hipercolesterolemia, e hiperlipoproteinemia, que compreende lovastatina ou cerivastatina, em combinação

com um β -bloqueador (por exemplo, vide o Documento de Patente 4), (5) um inibidor de TNF- α útil como agente para profilaxia ou tratamento de doenças inflamatórias, que compreende pravastatina ou cerivastatina, em combinação com pioglitazona conhecido como sensibilizador à insulina (por exemplo, vide o Documento de Patente 5), (6) um agente terapêutico para angina, aterosclerose, ou hiperlipidemia combinada com hipertensão, que compreende pravastatina ou sinvastatina, em combinação com amlodipina como agente terapêutico para hipertensão (por exemplo, vide o Documento de Patente 6), (7) uma ação para redução de um nível de triglicerídeos no sangue através de uma combinação de cerivastatina e fenofibrato (por exemplo, vide o Documento de Patente 7), e (8) uma ação para redução de um nível de triglicerídeo no sangue através de uma combinação de atorvastatina e fenofibrato (por exemplo, vide o Documento Não-Patente 1).

Adicionalmente, o documento n° WO02/67901 (Documento de Patente 8) divulga uma forma de dosagem de uma composição farmacêutica contendo uma combinação de uma estatina e um fenofibrato micronizado estabilizado por uma substância tensoativa fosfolipídica para aumento substancial da biodisponibilidade do fibrato e redução substancial da diferença entre a quantidade da espécie ativa da droga absorvida em um paciente em estado de jejum e a quantidade da espécie ativa da droga absorvida em um paciente no estado alimentado. Este documento também

divulga que a forma de dosagem proporciona uma dose terapêuticamente eficaz da estatina e uma quantidade terapêuticamente eficaz da espécie ativa de fenofibrato para um paciente necessitado de tratamento com a estatina e o fenofibrato, e a quantidade da espécie ativa de fenofibrato administrada ao paciente no estado de jejum corresponde a pelo menos 80% da quantidade da espécie ativa do fenofibrato administrada ao paciente que foi alimentado com uma refeição contendo gordura. O documento n° W003/26573 (Documento de Patente 9) divulga um método para seleção apropriada de uma estatina e de um agente não-estatina para co-administração a um paciente necessitado de um tal tratamento com agentes co-administrados. O documento n° W02005/034908 (Documento de Patente 10) divulga um material em forma de partículas compreendendo como substâncias ativas fibrato(s) e estatina(s) ou um sal farmacologicamente ativo respectivo, em que pelo menos 80% por peso da quantidade total de substâncias ativas é dissolvida em um veículo selecionado do grupo que consiste em um veículo hidrofóbico, um veículo hidrofílico, e veículos miscíveis em água, sendo mencionado que o material pode aperfeiçoar a biodisponibilidade do fibrato e/ou estatina. No artigo "Medical Consultation & New Remedies" vol. 40, N°. 9 (Setembro, 2003), páginas 779 até 785 (Documento Não-Patente 2), é descrito que a observação da presença de interações de drogas em comparação com parâmetros farmacocinéticos de pitavastatina em uma dosagem

de 4 mg administrada diariamente durante 6 dias com pitavastatina administrado em combinação com fenofibrato em uma dosagem de 160 mg administrada diariamente ou gemfibrozil em uma dosagem de 600 mg administrada duas
5 vezes ao dia durante 7 dias revela um baixo grau de interações de drogas devido a uma baixa probabilidade de aumento excessivo da concentração de pitavastatina inalterada no sangue mesmo no caso da utilização combinada destas drogas.

10 Entretanto, estes documentos não divulgam especificamente uma preparação (por exemplo, uma preparação farmacêutica) compreendendo um composto de estatina possuindo uma estrutura esquelética de benzopiridina (por exemplo, pitavastatina) como inibidor de HMG-CoA redutase
15 em combinação com um agente de fibrato.

 Adicionalmente, em associação com a obesidade ou diabetes, a síndrome metabólica causada por acumulação de gordura visceral (obesidade de gordura visceral) tem vindo a atrair atenção nos últimos anos. A síndrome metabólica
20 significa um grupo de doenças possuindo concomitantemente uma pluralidade de fatores (fatores de risco de arteriosclerose) tais como obesidade, tolerância anormal à glicose, hipertensão, e metabolismo anormal de lipídeos. Existiam muitos pontos desconhecidos relativamente ao
25 mecanismo de expressão desses fatores. Entretanto, sabe-se que a obesidade, particularmente a obesidade de gordura visceral, está intimamente associada a um desenvolvimento

de síndrome metabólica.

Por exemplo, nos trabalhos "Therapeutics", vol. 39, N°. 6 (2005), páginas 59 até 62 (Documento Não-Patente 3) e "Adiposcience", vol. 3, N°. 1 (2006), páginas 64 até 70 (Documento Não-Patente 4), é relatada uma relação entre 5 síndrome metabólica e aumento de ácidos graxos livres no sangue. De acordo com os relatos, um acréscimo excessivo de um ácido graxo livre que é alimentado de gordura visceral induz um metabolismo anormal de lipídeos. Especificamente, 10 um ácido graxo livre é consistentemente (ou continuamente) alimentado a partir de gordura visceral ou um ácido graxo livre retido no sangue causa hiper-acidemia de ácido graxo livre (uma doença que eleva uma hiper-concentração de um ácido graxo livre no sangue). Esses ácido graxo livre flui 15 para um tecido não adiposo tal como um tecido hepático, muscular, células- β pancreáticas, e é excessivamente absorvido nos mesmos, sendo dessa forma gerados diversos distúrbios funcionais de células tais como uma inibição de ação de insulina (uma inibição de absorção de glicose 20 dependente de insulina (lipotoxicidade)). Incidentalmente, em diabetes tipo II, um ácido graxo livre é segregado mesmo quando o diabetes não é acompanhado por obesidade, sendo dessa forma causado um distúrbio de ação de insulina. Dessa forma, a obesidade de gordura visceral, que constitui uma 25 causa de um excesso de ácido graxo livre, é um fator de risco considerável de síndrome metabólica, e o ácido graxo livre induz particularmente metabolismo anormal de

glicolipídeos tal como lipotoxicidade.

Por outro lado, o documento n° WO2006/011495 (Documento de Patente 11) divulga uma preparação compreendendo pitavastatina e fenofibrato em combinação
5 como um agente para tratamento de hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia. Entretanto, este documento não se refere a uma razão de mistura de pitavastatina e fenofibrato. Adicionalmente, nos Exemplos um efeito combinado destes componentes ativos não é suficiente, e o
10 documento não divulga nem sugere uma ação para decréscimo de um ácido graxo livre e fibrinogênio, que é um fator de risco independente do decréscimo de colesterol ou triglicerídeos.

Adicionalmente, o Documento de Patente não se
15 refere a síndrome metabólica nem a uma doença derivada da mesma, particularmente uma relação entre uma tal doença e um ácido graxo livre. Além disso, a síndrome metabólica causada por uma tal obesidade de gordura visceral constitui um fator de risco de arteriosclerose e encontra-se também
20 intimamente associada à formação de trombos.

[Documento de Patente 1] n° WO99/40904

[Documento de Patente 2] n° WO00/38724

[Documento de Patente 3] n° WO00/38727

[Documento de Patente 4] n° WO01/74394

25 [Documento de Patente 5] n° US2003/60488

[Documento de Patente 6] n° WO03/26573

[Documento de Patente 7] n° US6511985

[Documento de Patente 8] n° WO02/67901
(reivindicação 1)

[Documento de Patente 9] n° WO03/26573
(reivindicação 1)

5 [Documento de Patente 10] n° WO2005/034908
(reivindicação 1)

[Documento de Patente 11] n° WO2006/011495
(reivindicação 1, parágrafo número [0026], Exemplo 1)

[Documento Não-Patente 1] "Diabetes Care", vol. 25
10 (2002), páginas 1198 até 1202)

[Documento Não-Patente 2] "Medical Consultation &
New Remedies", vol. 40, N°. 9 (Setembro de 2003), páginas
779 até 785

[Documento Não-Patente 3] "Therapeutics", vol. 39,
15 N°. 6 (2005), páginas 59 até 62

[Documento Não-Patente 4] "Adiposcience", vol. 3,
N°. 1 (2006), páginas 64 até 70

DIVULGAÇÃO DA INVENÇÃO

PROBLEMAS A SEREM SOLUCIONADOS PELA INVENÇÃO

20 Constitui portanto um objetivo da presente invenção
a provisão de uma preparação que possa reduzir
drasticamente uma concentração de um ácido graxo livre no
sangue.

Um outro objetivo da invenção consiste na provisão
25 de uma preparação que possa reduzir consideravelmente uma
concentração de fibrinogênio no sangue, inibir a formação
de trombos, e que seja útil para prevenção ou tratamento de

uma doença associada a diabetes tal como diabetes tipo II ou síndrome metabólica.

Um outro objetivo ainda da invenção consiste na provisão de uma preparação capaz de aumentar eficazmente
5 uma concentração de colesterol-HDL no sangue e um método para produção da preparação.

Um outro objetivo adicional da invenção consiste na provisão de uma preparação que apresente atividade eficaz mesmo em baixas dosagens e um método para produção da
10 preparação.

Um outro objetivo ainda adicional da invenção consiste na provisão de uma preparação farmacêutica combinada com elevado nível de segurança e um método para produção da preparação.

15 MEIOS PARA SOLUÇÃO DOS PROBLEMAS

Os inventores da presente invenção realizaram estudos intensos para alcançarem os objetivos acima e descobriram finalmente que uma administração combinada de pelo menos um composto de estatina possuindo uma estrutura
20 esquelética de benzopiridina (por exemplo, pitavastatina) como agente de estatina e um agente de fibrato pode (i) reduzir uma concentração de um ácido graxo livre e/ou fibrinogênio no sangue de forma eficaz ou (ii) reduzir uma concentração de um ácido graxo livre e/ou fibrinogênio no
25 sangue de forma eficaz e aumentar uma concentração de colesterol-HDL no sangue de forma eficaz. A presente invenção foi realizada com base nessas descobertas.

Isto é, a preparação (ou composição farmacêutica) da presente invenção é uma preparação que reduz uma concentração de um ácido graxo livre e/ou fibrinogênio no sangue. A preparação contém um agente de estatina
5 compreendendo pelo menos um composto de estatina possuindo uma estrutura esquelética de benzopiridina e um agente de fibrato. A preparação pode consistir em uma preparação para prevenção ou tratamento de hiper-acidemia graxa livre, síndrome metabólica, diabetes tipo II, complicações
10 causadas por diabetes tipo II, lipotoxicidade, metabolismo anormal de lipídeos, intolerância à glicose, secreção prejudicada de insulina, gordura hepática, lipoproteinemia de hipo-alta densidade, ou trombose, e pode particularmente consistir em uma preparação para prevenção ou tratamento de
15 uma doença causada por gordura visceral ou por um excesso de ácido graxo livre no sangue.

O agente de fibrato pode compreender pelo menos um elemento selecionado do grupo que consiste em bezafibrato, clinofibrato, clofibrato, clofibratoalumínio, fenofibrato,
20 sinfibrato, ácido fenofíbrico, gemfibrozil, e um sal respectivo.

A estrutura esquelética de benzopiridina do composto de estatina pode ter pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C_{1-6} ,
25 um grupo cicloalquila C_{3-6} , um grupo arila C_{6-10} , e um grupo arila C_{6-10} halogenado. Um tal composto de estatina pode compreender um ácido 3,5-dihidróxipentanóico substituído

com benzopiridiletil ou benzopiridilvinil ou um derivado do mesmo, em que a estrutura esquelética de benzopiridina pode ter o substituinte mencionado acima. O derivado pode incluir um sal ou lactona do ácido 3,5-dihidróxipentanóico (por exemplo, 3-hidróxi- δ -valerolactona). Na preparação, o agente de estatina pode compreender pelo menos pitavastatina. No agente de estatina, o teor do composto de estatina possuindo a estrutura esquelética de benzopiridina (por exemplo, pitavastatina) pode ser de cerca de 10 até 100% por peso. A razão de peso do agente de fibrato (por exemplo, fenofibrato) relativamente a 1 parte por peso por agente de estatina (por exemplo, pitavastatina) pode ser, por exemplo, cerca de 1 até 500 partes por peso (por exemplo, cerca de 3 até 300 partes por peso). Incidentalmente, a preparação pode consistir em uma preparação líquida. A preparação consiste normalmente em uma preparação sólida contendo um veículo fisiologicamente aceitável.

Adicionalmente, a presente invenção inclui um agente (ou um agente farmacêutico) que reduz uma quantidade de ácido graxo livre no sangue ou um agente (ou um agente farmacêutico) que reduz uma quantidade de fibrinogênio no sangue. O agente (ou agente farmacêutico) compreende uma combinação de um agente de estatina compreendendo pelo menos um composto de estatina possuindo uma estrutura esquelética de benzopiridina e um agente de fibrato como ingredientes eficazes (ou ativos), e a proporção do agente

de fibrato é de 1 até 500 partes por peso (preferencialmente 3 até 300 partes por peso) relativamente a 1 parte por peso do agente de estatina.

A presente invenção pode reduzir de forma eficaz um teor de ácido graxo livre no sangue. A hiper-acidemia de ácido graxo livre é uma doença em que um ácido graxo livre é consistentemente (ou continuamente) alimentado de gordura visceral ou em que um ácido graxo livre é retido no sangue, de forma crescente. A hiper-acidemia de ácido graxo livre causa influxo e absorção excessiva de um ácido graxo livre em um tecido não adiposo (por exemplo, no fígado, nos músculos, e nas células- β pancreáticas), induzindo dessa forma uma doença tal como síndrome metabólica, diabetes tipo II, complicações causadas por diabetes tipo II, lipotoxicidade, metabolismo anormal de lipídeos, intolerância à glicose, secreção prejudicada de insulina, gordura no fígado, ou hipo-lipoproteinemia de alta densidade.

Incidentalmente, ao longo do presente relatório descritivo, o significado do termo "farmacêutica" (ou da expressão "preparação farmacêutica") inclui uma droga, uma quase-droga, e similares. Adicionalmente, o conceito da preparação na presente invenção inclui uma composição farmacêutica.

25

EFEITOS DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, uma combinação de um agente de estatina específico e um agente de fibrato

pode reduzir consideravelmente uma concentração de um ácido graxo livre e/ou fibrinogênio no sangue. Em particular, uma tal combinação pode reduzir uma quantidade excessiva de ácido graxo livre no sangue e é útil para prevenção ou

5 tratamento de uma doença ou distúrbio (por exemplo, hiperacidemia de ácido graxo livre, síndrome metabólica, diabetes tipo II, complicações causadas por diabetes tipo II, lipotoxicidade, metabolismo anormal de lipídeos, intolerância à glicose, secreção prejudicada de insulina, e

10 gordura hepática) causada(o) por (ou acompanhada(o) de) um acréscimo excessivo da quantidade de ácido graxo livre no sangue. Adicionalmente, na medida em que a preparação de acordo com a presente invenção permite reduzir uma concentração de fibrinogênio no sangue e apresenta uma

15 elevada atividade de anti-trombogenicidade, a preparação é útil para prevenção ou tratamento de trombozes causadas por anormalidades de trombócitos, sistema fibrinolítico-coagulatório, ou similares. Em particular, a preparação de acordo com a presente invenção pode reduzir a concentração

20 de fibrinogênio no sangue inibindo formação de trombos e é útil para prevenção ou tratamento de uma doença ou distúrbio associado com diabetes (por exemplo, diabetes tipo II, complicações causadas por diabetes tipo II, e síndrome metabólica), que induzem facilmente trombozes.

25 Adicionalmente, de acordo com a presente invenção, a concentração do ácido graxo livre e/ou fibrinogênio no sangue pode ser reduzida, e uma concentração de colesterol-

HDL no sangue pode ser aumentada de forma eficaz. Em particular, a presente invenção é eficaz como agente para redução da quantidade de ácido graxo livre no sangue, por exemplo é útil para prevenção ou tratamento de uma doença causada por (ou acompanhada de) gordura visceral ou de um excesso de ácido graxo livre no sangue ou síndrome metabólica, cujo fator de risco consiste em um metabolismo anormal de lipídeos causado por (ou acompanhado de) um excesso de ácido graxo livre no sangue. Adicionalmente, a preparação de acordo com a presente invenção pode exibir de forma eficaz suas atividades mesmo em baixas dosagens. Adicionalmente, a preparação apresenta um elevado nível de segurança.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A preparação (ou composição farmacêutica) de acordo com a presente invenção compreende uma combinação de um agente de estatina e um agente de fibrato.

O agente de estatina não é particularmente limitado a um agente específico desde que o agente seja um componente ou agente que iniba HMG-CoA redutase e tenha uma ação de redução de lipídeos (ou ação de diminuição de lipídeos), particularmente com redução de colesterol no sangue.

Em particular, na presente invenção, o agente de estatina mencionado acima compreende pelo menos um composto de estatina possuindo uma estrutura esquelética de benzopiridina (doravante por vezes aqui simplesmente

referido como um "composto de estatina"). O composto de estatina pode ter um substituinte na estrutura esquelética de benzopiridina. Incidentalmente, o significado da expressão "estrutura esquelética de benzopiridina" inclui
5 uma estrutura esquelética de quinolina e uma estrutura esquelética de isoquinolina.

O composto de estatina pode incluir um ácido 3,5-dihidróxipentanóico tendo um grupo tal como um grupo benzopiridil C₁₋₆ alquila (tal como um grupo quinoliletila)
10 ou um grupo benzopiridil C₂₋₆ alquenila (tal como um grupo quinolilvinila) como estrutura esquelética de benzopiridina, ou um derivado do ácido. Incidentalmente, o derivado pode incluir um éster de C₁₋₆ alquila (por exemplo, éster de metila) do ácido 3,5-dihidróxipentanóico
15 mencionado acima, uma amida do ácido 3,5-dihidróxipentanóico mencionado acima com uma alquilamina C₁₋₆ (por exemplo, metilamina), um sal ou lactona do ácido 3,5-dihidróxipentanóico mencionado acima (especificamente, uma forma de lactona de anel fechado do ácido 3,5-
20 dihidróxipentanóico, por exemplo, 3-hidróxi- δ -valerolactona), e outras. Entre estes derivados, o sal [por exemplo, um sal com uma base inorgânica tal como um metal alcalino (por exemplo, sódio e potássio), um metal alcalino terroso (por exemplo, cálcio e magnésio), ou alumínio] ou a
25 lactona será preferencial.

O substituinte na estrutura esquelética de benzopiridina do composto de estatina pode incluir, por

exemplo, um grupo alquila C₁₋₆ tal como um grupo metila; um grupo cicloalquila C₃₋₆ tal como um grupo ciclopropila ou um grupo ciclobutila; um grupo arila C₆₋₁₀ tal como um grupo fenila; em um grupo arila C₆₋₁₀ halogenado tal como um grupo fluorofenila, clorofenila, ou bromofenila. O composto de estatina pode ter um destes substituintes ou uma pluralidade dos mesmos ou diferentes substituintes. É particularmente preferencial que o composto de estatina tenha pelo menos um grupo cicloalquila C₃₋₅ e/ou um grupo fluoro C₆₋₁₀ arila.

Entre estes compostos de estatina, aquele considerado preferencial inclui um ácido 3,5-dihidróxipentanóico substituído por benzopiridiletil ou benzopiridilvinil em que a estrutura esquelética de benzopiridina pode ter o substituinte mencionado acima (isto é, ácido 7-benzopiridil-3,5-dihidróxiheptanóico ou ácido 7-benzopiridil-3,5-dihidróxi-6-heptenóico), particularmente um ácido 3,5-dihidróxipentanóico substituído com quinoliletila ou quinolilvinila (isto é, ácido 7-quinolil-3,5-dihidróxiheptanóico ou ácido 7-quinolil-3,5-dihidróxi-6-heptenóico), ou um derivado respectivo (por exemplo, um sal do mesmo com uma base inorgânica, e um corpo de lactona do mesmo). É particularmente preferencial que o composto de estatina tenha o substituinte (por exemplo, grupo ciclopropila e/ou grupo fluorofenila (tal como um grupo 4-fluorofenila)) na estrutura esquelética de benzopiridina.

Exemplos concretos do composto de estatina incluem um ácido 5-{2-[2-ciclopropil-4-(p-fluorofenil)-3-quinolil]vinil}-3,5-dihidróxipentanóico tal como ácido (3R,5S,6E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-3-quinolil]-3,5-dihidróxi-6-heptenóico, um sal do mesmo (por exemplo, um sal de metal alcalino, um sal de metal alcalino terroso [um sal de cálcio tal como pitavastatina (ou pitavastatina cálcio))] ou um corpo de lactona respectivo, e outros. Na presente invenção, o composto de estatina, particularmente, o agente de estatina compreende preferencialmente pelo menos pitavastatina.

Na presente invenção, o agente de estatina não é particularmente limitado a um agente específico desde que o agente compreenda pelo menos o composto de estatina específico mencionado acima. O agente de estatina pode conter outros compostos de estatina (componentes ativos de estatina), por exemplo, pravastatina, sinvastatina, fluvastatina, atorvastatina, lovastatina, cerivastatina, rosuvastatina, ou sais dos mesmos (por exemplo, pravastatina sódio, fluvastatina sódio, e atorvastatina hidrato de cálcio). Estes outros compostos de estatina podem ser utilizados individualmente ou em combinação.

A proporção (teor) do composto de estatina possuindo uma estrutura esquelética de benzopiridina (por exemplo, pitavastatina) no agente de estatina pode ser de cerca de 10 até 100% por peso (por exemplo, cerca de 20 até 95% por peso), preferencialmente cerca de 25 até 100% por

peso (por exemplo, cerca de 30 até 90% por peso), e mais preferencialmente cerca de 50 até 100% por peso (por exemplo, cerca de 60 até 80% por peso).

O agente de fibrato (ou componente ativo de
5 fibrato) não é particularmente limitado a um agente específico desde que o agente seja um componente ou agente com ação redutora de lipídeos, particularmente, um componente ou agente para redução de um nível de triglicerídeos no sangue e/ou um nível de colesterol no
10 sangue. Por exemplo, o agente pode ser um composto que apresenta uma ação de redução de lipídeos mediante inibição de síntese de triglicerídeos ou secreção no fígado, ativação de lipoproteína lipase, e outras. Exemplos do agente de fibrato podem incluir bezafibrato, clinofibrato,
15 clofibrato, clofibrato alumínio, fenofibrato, sinfibrato, ácido fenofíbrico, gemfibrozil, ou sais respectivos. Estes agentes de fibrato podem ser utilizados individualmente ou em combinação.

O agente de fibrato preferencial (ou componente de
20 fibrato ativo) inclui fenofibrato, bezafibrato, e sais dos mesmos (por exemplo, um sal fisiologicamente ou farmacologicamente aceitável), particularmente fenofibrato.

O sal mencionado acima do agente de fibrato e o sal do agente de estatina (por exemplo, um sal fisiologicamente
25 ou farmacologicamente aceitável) não são limitados aos sais mencionados acima e podem incluir, por exemplo, um sal com uma base inorgânica ou orgânica, um sal com um ácido

inorgânico ou orgânico, e um sal com um aminoácido neutro, básico, ou ácido. A base inorgânica pode incluir, por exemplo, um metal alcalino tal como sódio ou potássio, um metal alcalino terroso tal como cálcio ou magnésio, alumínio, e amônio. A base orgânica pode incluir, por exemplo, uma alquilamina tal como trimetilamina ou trietilamina; uma amina heterocíclica tal como piridina ou picolina; uma alcanolamina tal como etanolamina, dietanolamina, ou trietanolamina; uma cicloalquilamina tal como diciclohexilamina; e um derivado de alquilenodiamina tal como N,N-dibenziletilenodiamina. O ácido inorgânico pode incluir, por exemplo, ácido clorídrico, ácido hidrobromico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, e ácido fosfórico. O ácido orgânico pode incluir, por exemplo, um ácido monocarboxílico tal como ácido fórmico, ácido acético, ou ácido trifluoroacético; um ácido policarboxílico tal como ácido fumárico, ácido maléico, ou ácido oxálico; um ácido hidróxicarboxílico tal como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ou ácido málico; e um ácido sulfônico tal como ácido metanosulfônico, ácido benzenosulfônico, ou ácido p-toluenosulfônico. O aminoácido neutro pode incluir, por exemplo, glicina, valina, e leucina; o aminoácido básico pode incluir, por exemplo, arginina, lisina, e ornitina; o aminoácido ácido pode incluir, por exemplo, ácido aspártico e ácido glutâmico.

Incidentalmente, o agente de estatina e o agente de fibrato mencionados acima também incluem derivados de

respectivos compostos ativos (por exemplo, um éster, um hidrato de sal, e um hidrato) ou pró-drogas dos mesmos. O agente de estatina ou agente de fibrato pode consistir em um corpo opticamente ativo ou um corpo racêmico.

5 A razão de peso do agente de estatina específico mencionado acima (por exemplo, pitavastatina) relativamente ao agente de fibrato (por exemplo, fenofibrato) [o primeiro/o último] na preparação pode ser selecionada na faixa desde cerca de 0,01/99,99 até 99/1 (por exemplo, 10 cerca de 0,1/99,9 até 90/10). A razão entre os dois agentes [o primeiro/o último] pode ser de cerca de 0,2/99,8 até 50/50, preferencialmente cerca de 0,3/99,7 até 30/70, e mais preferencialmente cerca de 0,5/99,5 até 10/90.

 Adicionalmente, relativamente ao agente de estatina 15 (ou o composto de estatina (por exemplo, pitavastatina)) em uma preparação contendo o agente de estatina e o agente de fibrato (por exemplo, fenofibrato) em uma preparação contendo o agente de fibrato, a proporção do agente de fibrato relativamente a 1 parte por peso do agente de 20 estatina (ou composto de estatina (por exemplo, pitavastatina)) pode normalmente ser selecionada da faixa de cerca de 1 até 500 partes por peso, por exemplo, cerca de 3 até 300 partes por peso, preferencialmente cerca de 5 até 250 partes por peso (por exemplo, cerca de 10 até 250 25 partes por peso), e mais preferencialmente cerca de 15 até 200 partes por peso (por exemplo, cerca de 20 até 150 partes por peso) ou pode ser cerca de 3 até 120 partes por

peso, preferencialmente cerca de 5 até 100 partes por peso, e mais preferencialmente cerca de 7 até 80 partes por peso, desde que, no caso de uma combinação de pitavastatina e fenofibrato, a proporção de 1 parte por peso de fenofibrato relativamente a 1 parte por peso de pitavastatina seja normalmente excluída.

A preparação de acordo com a presente invenção pode conter outros agentes para hiperlipidemia (por exemplo, ácido nicotínico e um derivado do mesmo (tal como nicomol ou niceritrol); um agente de troca iônica; e probucol), um agente anti-angina, um β -bloqueador, um antagonista de Ca, um agente anti-arritmia, um agente diurético, um depressor (um agente de bloqueio do sistema simpático tal como um agonista de α_2 central, um agente de bloqueio de sistema simpático periférico, um agente de bloqueio autônomo de gânglios, um α -bloqueador, ou o β bloqueador; um vasodilatador; o antagonista de Ca mencionado acima; um inibidor de ACE; e um antagonista de receptor de angiotensina II), um vasopressor, um agente para diabetes, um agente anti-inflamatório, um composto vitamínico (por exemplo, vitamina A, vitamina B, vitamina C, vitamina D, e vitamina E), um aminoácido (por exemplo, cisteína), e outros.

A forma da preparação de acordo com a presente invenção não é particularmente limitada a uma forma específica e pode consistir em uma preparação sólida (por exemplo, preparações em pó, partículas, pílulas esféricas

ou esferoidais, comprimidos, cápsulas, e supositórios), uma
preparação semi-sólida (por exemplo, cremes, unguentos, e
géis), uma preparação líquida (por exemplo, soluções,
suspensões, emulsões, preparações tipo gotas de goma,
5 xaropes, elixires, loções, e soluções injetáveis (ou
injeções)), e outras. Incidentalmente, as cápsulas podem
consistir em uma cápsula preenchida com um líquido ou uma
cápsula preenchida com uma preparação sólida (tal como
grânulos). Adicionalmente, a preparação pode consistir em
10 uma preparação liofilizada. Adicionalmente, um agente
contido na preparação da presente invenção pode ser
liberado a uma taxa controlada, ou seja, a preparação de
acordo com a presente invenção pode consistir em uma
preparação de liberação prolongada ou uma preparação de
15 liberação rápida.

Adicionalmente, a preparação pode consistir em uma
preparação para administração oral ou uma preparação para
administração parenteral. Adicionalmente, a preparação pode
consistir em uma preparação para administração ou aplicação
20 tópica (por exemplo, soluções, suspensões, e cataplasmas).
A preparação de acordo com a presente invenção constitui na
prática uma preparação sólida (particularmente, uma
preparação para administração oral).

A preparação contém normalmente um veículo
25 fisiologicamente aceitável. O veículo pode ser selecionado,
dependendo da forma de dosagem, da via de administração, de
aplicação, e outros fatores, por exemplo, a partir de

componentes listados na Farmacopéia Japonesa ["Japanese Pharmacopoeia"] e na Edição de 2000 da Enciclopédia de Excipientes Farmacêuticos ["Enciclopedia of Pharmaceutical Excipients 2000 (Iyakuhin Tenkabutsu Jiten 2000)"] (Yakuji Nippo Ltd., segunda edição, publicada em 25 de março de 2002). Por exemplo, pelo menos um veículo selecionado do grupo que consiste em um excipiente, um aglutinante, e um desintegrante é utilizado na prática como veículo para a preparação sólida. Pode igualmente ser utilizado um aditivo tal como um lipídeo.

O excipiente pode incluir um sacarídeo ou um álcool de açúcar tal como lactose, açúcar branco macio ou açúcar refinado, glicose, sacarose, manitol, ou sorbitol; um amido tal como amido de milho; um polissacarídeo tal como celulose cristalina (incluindo uma celulose microcristalina); dióxido de silício ou um silicato tal como um anidrido silicílico leve ou um silicato de alumínio sintético; e outros. O aglutinante pode incluir um amido solúvel em água tal como um amido pré-gelatinizado ou um amido parcialmente pré-gelatinizado; um polissacarídeo tal como Agar, goma de acácia (ou goma arábica), dextrina, alginato de sódio, uma goma adraganta, uma goma de xantano, um ácido hialurônico, ou um sulfato de condroitina de sódio; um polímero sintético tal como uma polivinil pirrolidona, um álcool polivinílico, um polímero carbóxivínico, um polímero poliacrílico, um ácido poliláctico, ou um polietileno glicol; um éter de celulose

tal como uma metil celulose, uma etil celulose, uma carbóximetil celulose, carbóximetil celulose sódio, uma hidróxi-etil celulose, uma hidróxi-propil celulose, ou uma hidróxi-propilmetil celulose; e outras. O desintegrante pode
5 incluir carbonato de cálcio, uma carbóximetil celulose ou um sal respectivo (por exemplo, uma carmelose, carmelose sódio, e carmelose cálcio), uma polivinil pirrolidona (por exemplo, uma polivinil pirrolidona e uma polivinil pirrolidona reticulada (povidona reticulada)), uma
10 hidróxi-propil celulose com substituição baixa, e outras. Estes veículos podem ser utilizados individualmente ou em combinação.

Exemplos de um veículo à base de óleo para a preparação líquida podem incluir um óleo derivado de
15 plantas ou animais (por exemplo, um óleo derivado de vegetais tal como óleo de jojoba, óleo de oliva, óleo de palma, ou um óleo de sementes de algodão; e um óleo derivado de animais tal como óleo de fígado de tubarão), um óleo mineral, por exemplo, um petrolatum líquido e um óleo
20 de silicone), e outros. Um veículo aquoso pode incluir água (por exemplo, uma água purificada ou uma água esterilizada, uma água destilada para injeção), soro fisiológico, uma solução de Ringer, uma solução de glicose, um solvente orgânico solúvel em água [por exemplo, um álcool alifático
25 inferior tal como etanol ou isopropanol; um (poli)alquilenoglicol (por exemplo, etileno glicol, dietileno glicol, e um polietileno glicol); e glicerina], dimetil isosorbeto,

dimetilacetamida, e outros. Adicionalmente, o veículo para a preparação semi-sólida pode ser selecionado do veículo para a preparação sólida e/ou o veículo para a preparação líquida. Adicionalmente, o veículo para a preparação semi-sólida pode também conter um lipídeo.

O lipídeo pode incluir uma cera (por exemplo, uma cera de abelha, uma cera de carnaúba, uma lanolina, uma parafina, e petrolatum), um éster de ácido graxo superior (ou de cadeia longa) [por exemplo, um éster de alquila de um ácido graxo saturado ou insaturado, e um éster de um ácido graxo com um álcool polihídrico (polivalente) (tal como um póli C₂₋₄ alquilenol glicol, glicerina, ou uma poliglicerina) (por exemplo, um glicerídeo)], um óleo endurecido (ou hidrogenado), um álcool superior (por exemplo, um álcool alifático saturado tal como álcool estearílico e um álcool alifático insaturado tal como álcool oleílico), um ácido graxo superior (por exemplo, ácido esteárico e ácido oléico), um sabão metálico (por exemplo, um sal metálico de um ácido graxo, tal como um sal de sódio de ácido graxo de óleo de palma ou estearato de cálcio), e outros.

O aditivo pode incluir, por exemplo, um lubrificante (por exemplo, um talco, estearato de magnésio, e um polietileno glicol 6000), um adjuvante de desintegração, um agente anti-oxidante ou um anti-oxidante, um emulsionante (por exemplo, uma variedade de agentes tensoativos tal como um agente tensoativo não-iônico), um

agente de dispersão, um agente de suspensão, um adjuvante de dissolução, um espessante (por exemplo, um polímero solúvel em água tal como um polímero de carbóxivinila, um álcool polivinílico, uma carragena, ou uma gelatina; e um 5 éter de celulose tal como carbóximetil celulose), um agente de ajuste de pH ou um tampão (por exemplo, um tampão de ácido cítrico-citrato de sódio), um agente anti-séptico ou um conservante (por exemplo, um paraben tal como metil paraben ou butil paraben), um fungicida ou agente anti-10 bacteriano (por exemplo, um composto de ácido benzóico tal como benzoato de sódio), um agente anti-estática, um agente de correção ou agente de máscara (por exemplo, um agente edulcorante), um agente corante (por exemplo, um corante e um pigmento tal como colcothar), um desodorante ou um 15 perfume (por exemplo, uma substância aromática), um agente refrescante, um agente anti-espumante, um agente isotônico, e um agente suavizante. Estes aditivos podem ser utilizados individualmente ou em combinação.

A preparação da presente invenção compreendendo uma 20 combinação de um agente de estatina específico e um agente de fibrato pode reduzir sinergicamente uma concentração de um ácido graxo livre no sangue em comparação com a utilização isolada do agente de estatina específico e com a utilização isolada do agente de fibrato. Adicionalmente, a 25 preparação pode reduzir uma concentração de fibrinogênio no sangue, dessa forma inibindo a formação de trombos seguida por coagulação de fibrina e/ou coesão de trombócitos. Em

particular, uma doença associada com a diabetes (por exemplo, diabetes tipo II, complicações causadas por diabetes tipo II, e síndrome metabólica) facilita a adesão ou coesão de trombócitos devido a anormalidades de trombócitos, anormalidades do sistema de coagulação-fibrinolítico, e outras, em que são facilmente formados trombos. Entretanto, mesmo no estado em que ocorre facilmente formação de trombos, a combinação mencionada acima assegura uma redução de concentração de fibrinogênio no sangue e proporciona um elevado nível de anti-trombogenicidade. Desta forma, a combinação é eficaz para prevenção ou tratamento de uma doença associada com diabetes. Além disso, a combinação mencionada acima pode elevar com eficácia uma concentração de colesterol-HDL no sangue.

Adicionalmente, a preparação (ou composição farmacêutica) da presente invenção tem um elevado nível de segurança. Por exemplo, a incidência de um evento adverso na utilização de um agente de estatina diverso do agente de estatina específico em um teste clínico é de cerca de 9%, ao passo que o composto de estatina específico (por exemplo, pitavastatina) e o agente de fibrato (por exemplo, fenofibrato) possuem um elevado nível de segurança e a incidência de um evento adverso em um teste clínico pode ser reduzido para cerca de 5 a 6%. As proporções do agente de estatina e do agente de fibrato na preparação podem ser selecionadas dependendo do paciente que será submetido a

aplicação ou administração, da faixa etária e peso corporal, do estado do paciente, da quantidade de administrações, do método (ou via) de administração, e outros fatores. O conteúdo do composto de estatina específico (ou agente de estatina) e do agente de fibrato é principalmente dependente de uma dosagem. Por exemplo, o teor total do composto de estatina específico e do agente de fibrato na preparação pode ser, por exemplo, de cerca de 0,01 até 99% por peso, preferencialmente cerca de 0,1 até 95% por peso, e mais preferencialmente cerca de 1 até 80% por peso (por exemplo, cerca de 5 até 50% por peso) em termos de um conteúdo sólido. O teor total do composto de estatina específico (ou agente de estatina) e do agente de fibrato na preparação é normalmente de cerca de 5 até 70% por peso e preferencialmente cerca de 10 até 50% por peso.

Incidentalmente, a presente invenção também inclui um kit compreendendo uma preparação contendo um agente de estatina e uma preparação contendo um agente de fibrato, em combinação.

A preparação da presente invenção pode ser produzida através de um processo de produção convencional utilizando o agente de estatina, o agente de fibrato, e o excipiente (por exemplo, um veículo fisiologicamente aceitável). Por exemplo, a preparação sólida pode ser produzida mediante utilização de um excipiente juntamente com ingredientes eficazes (o composto de estatina específico (ou agente de estatina) tal como pitavastatina e

o agente de fibrato). Por exemplo, os grânulos pode ser preparados por granulação do ingrediente eficaz e do componente excipiente mediante granulação por extrusão, granulação por aspersão, ou outros meios, e se necessário com regulagem das dimensões dos grânulos resultantes. Os comprimidos podem ser produzidos mediante mistura da matéria granulada com o excipiente e o aditivo se for necessário, com subseqüente moldagem por compressão do material resultante. Adicionalmente, se for necessário, os grânulos ou comprimidos podem ser revestidos por métodos conhecidos por si mesmos para ocultação do sabor ou para proporcionar propriedades de solubilidade gástrica aos mesmos, propriedades entéricas ou durabilidade. As cápsulas podem ser preparadas mediante preenchimento de uma cápsula com grânulos ou preparação líquida.

A preparação líquida pode ser preparada mediante mistura (por exemplo, dissolução, suspensão, e emulsão) dos ingredientes eficazes e do excipiente (por exemplo, um excipiente aquoso tal como água purificada, e um veículo à base de óleo), e se for necessário, o veículo para a preparação sólida ou semi-sólida, o aditivo (por exemplo, um emulsionante, um agente de dispersão, um agente de suspensão, um agente isotônico, um adjuvante de dissolução, um conservante, um agente de correção, e um agente de ajuste de pH ou um tampão), e se necessário, a preparação líquida é esterilizada.

A preparação semi-sólida pode ser preparada

mediante mistura ou amassando-se os ingredientes eficazes e o excipiente para a preparação semi-sólida (e se for necessário, o aditivo), se necessário com aquecimento.

A quantidade a ser administrada (ou dose) da
5 preparação de acordo com a presente invenção e o cronograma de administração da mesma podem ser selecionados de acordo com a via de administração, o grau da doença do paciente (ou sujeito), e a faixa etária, sexo, e peso corporal do paciente (ou sujeito), e normalmente a atividade
10 farmacológica da preparação pode ser observada de forma eficaz até mesmo em uma baixa dosagem. Por exemplo, a dose do composto de estatina (ou agente de estatina) tal como pitavastatina pode ser cerca de 0,1 até 10 mg, preferencialmente cerca de 0,5 até 7 mg, e mais
15 preferencialmente cerca de 1 até 5 mg para um ser humano adulto, por dia. A dose do agente de fibrato pode ser cerca de 1 até 500 mg, preferencialmente cerca de 5 até 300 mg (por exemplo, cerca de 10 até 250 mg), e mais preferencialmente cerca de 30 até 200 mg (por exemplo,
20 cerca de 50 até 150 mg) para um ser humano adulto, por dia.

Incidentalmente, a forma de administração do kit não é particularmente limitada a uma forma específica. Por exemplo, a preparação contendo o composto de estatina e o agente de fibrato pode ser administrada ao mesmo tempo
25 (simultaneamente) ou separadamente. Na administração separada, estas preparações podem ser administradas separadamente a um paciente com um período de tempo entre

as mesmas. Enquanto uma preparação administrada com precedência mantém os efeitos do componente ativo contido na mesma, é normalmente administrada a outra preparação. Quando uma preparação contendo o composto de estatina e uma
5 preparação contendo o agente de fibrato são administradas separadamente, é preferencial que ambas as preparações sejam administradas simultaneamente ou que uma preparação seja administrada imediatamente após a administração da outra preparação. Adicionalmente, uma preparação contendo o
10 composto de estatina e uma preparação contendo o agente de fibrato podem ser administradas na forma de uma mistura misturando-se estas preparações (e um diluente ou similar, se for necessário) antes (por exemplo, imediatamente antes) da administração.

15

APLICAÇÃO INDUSTRIAL

A preparação de acordo com a presente invenção pode reduzir um nível de ácido graxo livre no sangue e é útil para um agente de prevenção (profilaxia) ou tratamento (terapia) para uma doença ou distúrbio causado por (ou
20 acompanhado por) um aumento excessivo do nível de ácido graxo livre no sangue, por exemplo, hiper-acidemia de ácido graxo, síndrome metabólica, diabetes tipo II, complicações causadas por diabetes tipo II, lipotoxicidade, metabolismo anormal de lipídeos, intolerância à glicose, secreção de
25 insulina prejudicada, ou gordura hepática. Adicionalmente, na medida em que a preparação de acordo com a presente invenção pode reduzir uma concentração de fibrinogênio no

sangue, a preparação inibe a formação de trombos preparação e é útil para um agente anti-trombótico. Adicionalmente, a preparação reduz uma concentração de um ácido graxo livre no sangue e é útil para um agente de prevenção 5 (profilático) ou de tratamento (terapêutico) para hipolipoproteinemia de alta densidade.

EXEMPLOS

Os exemplos a seguir destinam-se a descrever a presente invenção de forma adicionalmente detalhada e não 10 devem de nenhuma forma ser interpretados como definindo o escopo da invenção.

Exemplo 1 (Exemplo de Teste)

Pitavastatina (PIT) foi adicionada a um alimento e foi fornecida a coelhos em condições normais (coelhos com 15 níveis normais de lipídeos no sangue) em uma dosagem de 0,5 mg/kg/dia durante 4 semanas (grupo de administração de PIT). Fenofibrato (FEN) foi adicionado a um alimento e foi fornecido a coelhos em condições normais em uma dosagem de 30 mg/kg/dia durante 4 semanas (grupo de administração de 20 FEN). PIT e FEN foram adicionados a um alimento e fornecidos a coelhos em condições normais durante 4 semanas (grupo de administração combinada). Incidentalmente, no grupo de administração combinada, a dosagem de PIT foi de 0,5 mg/kg/dia e a dosagem de FEN foi de 30 mg/kg/dia.

25 Após a administração final dos agentes, estes coelhos foram submetidos a jejum durante um dia, e foi colhido individualmente sangue da veia auricular, que foi

tratado com ácido etilenodiamina tetraacético (EDTA) para
preparação de um plasma. O colesterol total ("Total
Cholesterol" - TC) e a concentração de triglicerídeos (TG)
no plasma foram medidos mediante utilização de um kit de
5 teste para método enzimático (fabricado pela empresa Wako
Pure Chemical Industries, Ltd.). Adicionalmente, uma parte
do plasma foi submetida a ultra-centrifugação para
separação nas seguintes frações de lipoproteína:
lipoproteína de baixa densidade ("Low-Density Lipoprotein"
10 - LDL), lipoproteína de densidade muito baixa ("Very Low-
Density Lipoprotein" - VLDL), e lipoproteína de densidade
intermediária ("Intermediate-Density Lipoprotein" - IDL).
Foram realizadas medições de colesterol e TG em cada
lipoproteína. Após a colheita do sangue, cada um dos
15 coelhos foi abatido. O fígado foi extraído e homogeneizado
para medição do teor de colesterol no fígado de acordo com
o método enzimático.

Os resultados revelaram que o grupo de
administração combinada, no qual foram administrados ambos,
20 PIT e FEN, apresentou uma redução considerável nos níveis
de TC e TG, em comparação com o grupo de administração de
PIT, em que foi administrado somente PIT, e com o grupo de
administração de FEN, em que foi somente administrado FEN.
Adicionalmente, o grupo de administração combinada
25 apresentou valores de TC e TG adicionalmente reduzidos, em
comparação com o decréscimo nos níveis de TC e TG previsto
com base no grupo de administração de PIT e no grupo de

administração de FEN.

Exemplo 2 (Exemplo de Teste)

Pitavastatina (PIT) foi administrada oralmente a cobaias em condições normais (cobaias com níveis normais de lipídeos no sangue) em uma dosagem de 1 mg/kg/dia durante 2 semanas (grupo de administração de PIT). Fenofibrato (FEN) foi administrada oralmente a cobaias em condições normais em uma dosagem de 30 mg/kg/dia durante 2 semanas (grupo de administração de FEN). PIT e FEN foram administrados oralmente a cobaias em condições normais durante 2 semanas (grupo de administração combinada). Incidentalmente, no grupo de administração combinada, a dosagem de PIT foi de 1 mg/kg/dia e a dosagem de FEN foi de 30 mg/kg/dia.

Após a administração final do agente, estas cobaias foram submetidas a jejum durante um dia, e foi colhido sangue individualmente das mesmas, da aorta abdominalis. Utilizando o mesmo procedimento do Exemplo 1, foi preparado um plasma, foi realizada uma medição dos valores de TC e TG, e foi realizada uma medição do teor de colesterol no fígado.

Os resultados revelaram que o grupo de administração combinada, no qual foram administrados ambos, PIT e FEN, apresentou uma redução considerável nos níveis de TC e TG, em comparação com o grupo de administração de PIT, em que foi administrado somente PIT, e com o grupo de administração de FEN, em que foi somente administrado FEN. Adicionalmente, o grupo de administração combinada

apresentou valores de TC e TG adicionalmente reduzidos, em comparação com o decréscimo nos níveis de TC e TG previsto com base no grupo de administração de PIT e no grupo de administração de FEN.

5 Exemplo 3 (Exemplo de Teste)

Exame de decréscimo de lipídeos e outros no sangue mediante utilização combinada de fenofibrato (FEN) e pitavastatina (PIT) em cães

(1) Sujeito

10 Foram utilizados no exame cães [fêmeas e machos da raça beagle (YAKUKEN BEAGLE) (11 cães machos e 2 cães fêmeas, com 27 até 73 meses de idade)]. Incidentalmente, cada um dos cães foi acomodado em uma gaiola separada em uma sala de reprodução nas seguintes condições: uma
15 temperatura ambiente de $23 \pm 3^\circ \text{C}$, uma umidade de $50 \pm 10\%$, um período de luz de 8:00 até 20:00 horas, e um período de escuridão de 20:00 até 8:00 horas. Adicionalmente, os cães foram alimentados com 300 g de CD-5M (fabricado pela empresa CLEA Japan, Inc.) uma vez por dia. Incidentalmente,
20 foi permitido que os cães bebesses livremente água potável.

(2) Substância de teste e substância de controle

Fenofibrato (FEN) (20 mg/kg) e pitavastatina (PIT) (2 mg/kg) foram utilizados como substâncias de teste.

(3) Teste

25 Quatro horas (Dia 0 - 4 horas) e 24 horas após a alimentação dos cães no dia anterior ao dia de início da administração, foi colhido sangue das veias radiais

antebraquiais, e foram obtidos soro e plasma contendo citrato de sódio (uma solução aquosa de sódio cítrico com uma concentração de 3.8% por peso). Em seguida, mediante utilização do soro, o colesterol total (TC), os triglicerídeos (TG), os fosfolipídeos (PL) e os ácidos graxos livres (NEFA) foram determinados quantitativamente por um analisador automático Toshiba (Fabricado pela empresa Toshiba Medical Systems Corporation, TBA-120FR). Adicionalmente, utilizando-se o plasma contendo citrato de sódio, foi realizada uma determinação quantitativa do teor de fibrinogênio de acordo com o método de determinação de tempo de trombina.

Com base nos resultados de quantificação, foram selecionados 12 cães que apresentaram valores relativamente estáveis de lipídeo do soro tanto no Dia 0 - 4 hrs. quanto no Dia 0 - 24 hrs., e foram formados grupos com 4 cães com base no valor de TC como índice (isto é, foram formados três grupos). Subseqüentemente foi administrado apenas FEN por via oral em uma dosagem de 20 mg/kg a um primeiro grupo de cães durante 7 dias contínuos (Grupo FEN); foi administrada apenas PIT por via oral em uma dosagem de 2 mg/kg a um segundo grupo de cães uma vez ao dia durante 7 dias contínuos (Grupo PIT); e foram administrados oralmente FEN em uma dosagem de 20 mg/kg e PIT em uma dosagem de 2 mg/kg a um terceiro grupo de cães uma vez ao dia durante 7 dias contínuos (grupo de combinação). Incidentalmente, os animais foram alimentados imediatamente após cada

administração.

Foi colhido sangue 4 horas após a sétima administração (Dia 7 - 4 hrs.). Utilizando-se o mesmo procedimento do Dia 0 - 4 hrs., foram obtidos soro e plasma contendo citrato de sódio, e foi realizado cada um dos exames. A Tabela 1 ilustra a lista de cada grupo.

[Tabela 1]

Tabela 1

Grupo	Nome do grupo	Tratamento	Número de cães
1	Grupo FEN	Administração oral de FEN 20 mg/kg durante 7 dias	4
2	Grupo PIT	Administração oral de PIT 2 mg/kg durante 7 dias	4
3	Grupo de combinação	Administração oral de FEN 20 mg/kg e PIT 2 mg/kg durante 7 dias	4

(4) Tratamento estatístico dos resultados da quantificação

Os resultados da quantificação foram apresentados como "um valor de média \pm um erro padrão". A análise estatística foi realizada da seguinte forma: cada diferença entre o valor quantitativo no Dia 0 - 4 hrs. e cada uma nos momentos de colheita de sangue após a administração foi calculada relativamente a cada cão, e uma diferença entre a média do valor quantitativo do Grupo FEN ou do Grupo PIT e a do grupo de combinação foi testada mediante utilização do teste t de Student (teste unilateral) quando a homoscedasticidade entre as mesmas foi identificada por

Teste F ou mediante utilização do teste de soma de postos ("Wilcoxon Rank Sum test") (teste unilateral) quando a homoscedasticidade entre as mesmas não foi identificada por Teste F. Incidentalmente, o valor obtido de cada teste foi considerado como uma diferença significativa quando o valor da diferença foi inferior a 5%.

(5) Resultados

Os resultados no Dia 7 - 4 hrs. encontram-se ilustrados na Tabela 2. Adicionalmente, a Tabela 2 ilustra um índice relativo de uma concentração de cada componente no sangue calculada relativamente a cada um dos grupos de administração simples e ao grupo de combinação, e um produto do índice relativo do Grupo FEN e daquele do Grupo PIT. Incidentalmentê, o índice relativo de cada componente foi calculado com base na fórmula: (o valor médio da concentração no sangue após a administração)/(o valor médio da concentração no sangue anteriormente à administração).

[Tabela 2]

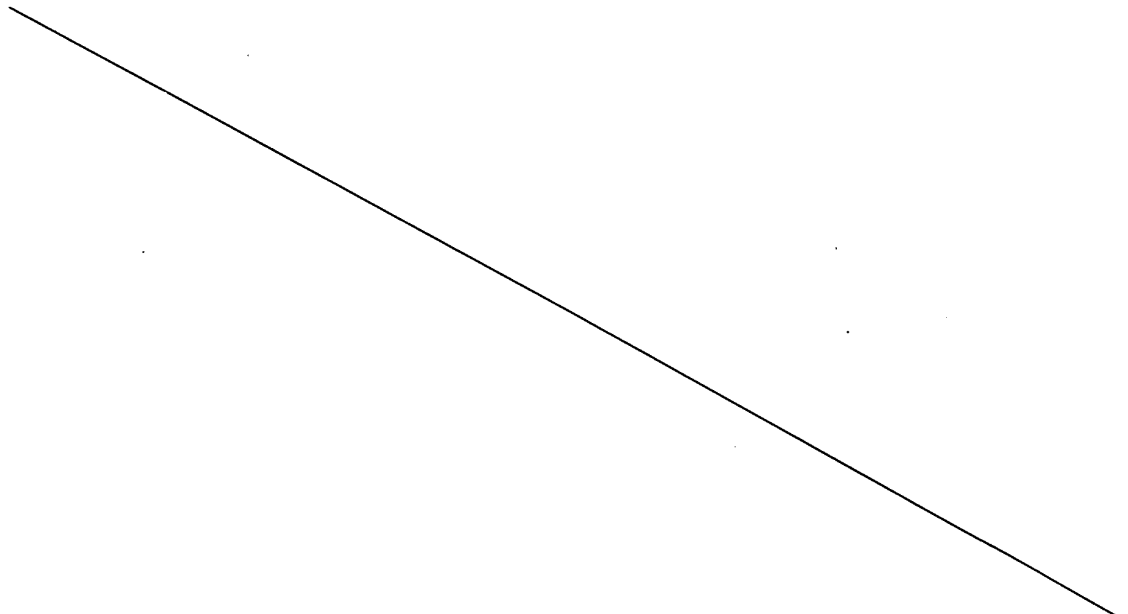


Tabela 2

Dia 7 - 4 hrs.				
	Grupo FEN	Grupo PIT	Produto do índice relativo do Grupo FEN e daquele do Grupo PIT	Grupo de combinação
ΔTC (mg/dL)	$-21,4 \pm 3,9$	$-25,0 \pm 3,6$	0,659	$-50,4 \pm 12,2$
Índice relativo	0,827	0,797		0,595
ΔTG (mg/dL)	$-38,7 \pm 16,3$	$-11,5 \pm 4,8$	0,244	$-52,4 \pm 10,5$
Índice relativo	0,308	0,791		0,185
ΔPL (mg/dL)	-71 ± 11	-61 ± 9	0,615	-126 ± 35
Índice relativo	0,773	0,795		0,586
$\Delta NEFA$ ($\mu Eq/L$)	-25 ± 20	-6 ± 102	0,867	-94 ± 26
Índice relativo	0,887	0,978		0,613
Δ Fibrinogênio (mg/dL)	6 ± 22	11 ± 11		-4 ± 48

Conforme pode ser observado na Tabela 2, em comparação com o Grupo FEN, o Grupo de combinação apresentou valores significativamente menores de ΔTC , $\Delta NEFA$, e Δ fibrinogênio. Incidentalmente, a diferença significativa de ΔTC e a de $\Delta NEFA$ foram de $P < 0,05$ e $P < 0,05$, respectivamente. Adicionalmente, em comparação com o Grupo PIT, o Grupo de combinação apresentou valores significativamente menores de ΔTC e ΔTG . A diferença significativa de ΔTC e a de ΔTG foram de $P < 0,05$ e $P < 0,01$, respectivamente, em comparação com o Grupo PIT. O decréscimo dos níveis de lipídeos no Grupo de combinação foi provavelmente causado por um efeito de adição de FEN e PIT, enquanto que o decréscimo de $\Delta NEFA$ e Δ fibrinogênio foi provavelmente induzido por um efeito sinérgico de FEN e

PIT. Incidentalmente, é sabido que o decréscimo do nível de TG no sangue aumenta o nível de colesterol-HDL independentemente da espécie dos animais (Progress in Medicine, Vol. 17, N°2, 1997. 2, páginas 291 até 296, e 5 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, Vol. 15, N° 11, Novembro de 1995, páginas 1819 até 1828). Ou seja, o decréscimo significativo do nível de TG nos Exemplos de Teste mencionados acima induz um acréscimo significativo de concentração de colesterol-HDL no sangue.

10 Adicionalmente, quando o produto do índice relativo do Grupo FEN e o do Grupo PIT foi calculado e comparado com o índice relativo do Grupo de combinação com base na fórmula de Bulge (TAKAGI Keijiro e outros: Pharmacology, 1987, Nanzando Co., Ltd.), o produto dos índices relativos 15 dos grupos de administração isolada foi maior que o índice relativo do Grupo de combinação relativamente a todos os componentes (isto é, TC, TG, PL, e NEFA) conforme pode ser observado na Tabela 2. Pode ser claramente constatado que a administração combinada tem um efeito sinérgico.

20 Incidentalmente, conforme descrito nos Exemplos do relatório descritivo do documento N° WO2006/011495, quando são utilizados pitavastatina em uma dosagem de 10 mg/kg e/ou fenofibrato em uma dosagem de 10 mg/kg, o produto dos índices relativos dos grupos de administração isolada é 25 0,650, enquanto que o índice relativo do Grupo de combinação é 0,627, relativamente a TG. A diferença entre os mesmos é pequena. Em contraste, de acordo com os

resultados ilustrados na Tabela 2, o índice relativo do Grupo de combinação é 0,185, e o produto dos índices relativos dos grupos de administração isolada é 0,244, relativamente a TG. Com base na comparação, torna-se claro
5 que a redução da quantidade do agente de estatina específico é significativamente eficaz para reduzir a concentração de TG no sangue.

- REIVINDICAÇÕES -

1. PREPARAÇÃO QUE REDUZ UMA CONCENTRAÇÃO DE UM ÁCIDO GRAXO LIVRE E/OU FIBRINOGENIO NO SANGUE, a preparação sendo caracterizada por compreender:

5 um agente de estatina compreendendo pelo menos um composto de estatina possuindo uma estrutura esquelética de benzopiridina e
 um agente de fibrato.

2. Preparação, de acordo com a reivindicação 1,
10 caracterizada por consistir em uma preparação para prevenção ou tratamento de hiper-acidemia de ácido graxo livre, síndrome metabólica, diabetes tipo II, complicações causadas por diabetes tipo II, lipotoxicidade, metabolismo anormal de lipídeos, intolerância à glicose, secreção
15 prejudicada de insulina, gordura hepática, lipoproteinemia de hipo-alta densidade, ou trombose.

3. Preparação, de acordo com a reivindicação 1,
 caracterizada por consistir em uma preparação para prevenção ou tratamento de uma doença causada por gordura
20 visceral ou um excesso de ácido graxo livre no sangue.

4. Preparação, de acordo com a reivindicação 1,
 caracterizada por o agente de fibrato compreender pelo menos um membro selecionado do grupo que consiste em bezafibrato, clinofibrato, clofibrato, clofibrato alumínio,
25 fenofibrato, sinfibrato, ácido fenofíbrico, gemfibrozil, e um sal respectivo.

5. Preparação, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizada por o composto de estatina compreender um ácido 3,5-dihidróxipentanóico substituído por benzopiridiletil ou benzopiridilvinil ou um derivado respectivo,

5 em que uma estrutura esquelética de benzopiridina do grupo benzopiridiletil ou benzopiridilvinil pode ter um substituinte selecionado do grupo que consiste em um grupo alquila C₁₋₆, um grupo cicloalquila C₃₋₆, um grupo arila C₆₋₁₀, e um grupo arila C₆₋₁₀ halogenado, e

10 o derivado é um sal ou lactona do ácido 3,5-dihidróxipentanóico.

6. Preparação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o agente de estatina compreender pelo menos pitavastatina, e a proporção do agente de fibrato ser 15 de 1 até 500 partes por peso relativamente a 1 parte por peso do agente de estatina.

7. Preparação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a proporção do agente de fibrato ser de 3 até 300 partes por peso relativamente a 1 parte por peso do 20 agente de estatina.

8. Preparação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por consistir em uma preparação sólida contendo um veículo fisiologicamente aceitável.

9. AGENTE PARA REDUÇÃO DA QUANTIDADE DE UM ÁCIDO 25 GRAXO LIVRE NO SANGUE, caracterizado por compreender uma combinação de

um agente de estatina compreendendo pelo menos um

composto de estatina possuindo uma estrutura esquelética de benzopiridina e

um agente de fibrato

como ingredientes ativos,

5 em que a proporção do agente de fibrato é de 3 até 300 partes por peso relativamente a 1 parte por peso do agente de estatina.

10 10. AGENTE PARA REDUÇÃO DA QUANTIDADE DE FIBRINOGENIO NO SANGUE, caracterizado por compreender uma combinação de

um agente de estatina compreendendo pelo menos um composto de estatina possuindo uma estrutura esquelética de benzopiridina e

um agente de fibrato

15 como ingredientes ativos,

em que a proporção do agente de fibrato é de 3 até 300 partes por peso relativamente a 1 parte por peso do agente de estatina.

20 11. MÉTODO DE PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE HIPER-ACIDEMIA DE ÁCIDO GRAXO LIVRE, SÍNDROME METABÓLICA, DIABETES TIPO II, COMPLICAÇÕES CAUSADAS POR DIABETES TIPO II, LIPOTOXICIDADE, METABOLISMO ANORMAL DE LIPÍDEOS, INTOLERÂNCIA À GLICOSE, SECREÇÃO PREJUDICADA DE INSULINA, GORDURA HEPÁTICA, LIPOPROTEINEMIA DE HIPO-ALTA DENSIDADE, 25 OU TROMBOSE, caracterizado por utilizar uma preparação conforme descrita na reivindicação 1.

12. USO DE UMA PREPARAÇÃO, de acordo com a

reivindicação 1, caracterizado por consistir no preparo de uma preparação capaz de prevenir ou tratar hiper-acidemia de ácido graxo livre, síndrome metabólica, diabetes tipo II, complicações causadas por diabetes tipo II, 5 lipotoxicidade, metabolismo anormal de lipídeos, intolerância à glicose, secreção prejudicada de insulina, gordura hepática, lipoproteinemia de hipo-alta densidade, ou trombose.

- RESUMO -

PREPARAÇÃO QUE REDUZ UMA CONCENTRAÇÃO DE UM ÁCIDO GRAXO LIVRE E/OU FIBRINOGÊNIO NO SANGUE, AGENTE PARA REDUÇÃO DA QUANTIDADE DE UM ÁCIDO GRAXO LIVRE NO SANGUE, AGENTE PARA 5 REDUÇÃO DA QUANTIDADE DE FIBRINOGÊNIO NO SANGUE, MÉTODO DE PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE HIPER-ACIDEMIA DE ÁCIDO GRAXO LIVRE, SÍNDROME METABÓLICA, DIABETES TIPO II, COMPLICAÇÕES CAUSADAS POR DIABETES TIPO II, LIPOTOXICIDADE, METABOLISMO ANORMAL DE LIPÍDEOS, INTOLERÂNCIA À GLICOSE, SECREÇÃO 10 PREJUDICADA DE INSULINA, GORDURA HEPÁTICA, LIPOPROTEINEMIA DE HIPO-ALTA DENSIDADE, OU TROMBOSE, E USO DE UMA PREPARAÇÃO

Trata-se do preparo de uma preparação (composição farmacêutica) para reduzir uma concentração de um ácido 15 graxo livre e/ou fibrinogênio no sangue. A preparação contém um agente de estatina compreendendo pelo menos um composto de estatina possuindo uma estrutura esquelética de benzopiridina (por exemplo, pitavastatina) e um agente de fibrato (por exemplo, fenofibrato). A preparação é útil 20 como agente de prevenção ou tratamento para hiper-acidemia de ácido graxo livre, síndrome metabólica, ou diabetes tipo II.