



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 354 366**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61K 31/4709** (2006.01)

**A61K 31/397** (2006.01)

**A61P 3/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05777087 .7**

96 Fecha de presentación : **30.08.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1785137**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.05.2007**

54 Título: **Medicamento para la hiperlipemia.**

30 Prioridad: **31.08.2004 US 605525 P**  
**29.11.2004 US 997878**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.03.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.03.2011**

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

72 Inventor/es: **Aoki, Taro;**  
**Yamazaki, Hiroyuki y**  
**Maejima, Takashi**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 354 366 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

Campo técnico

**[0001]** La presente invención se refiere a un agente terapéutico para la hiperlipemia, que presenta una excelente acción de reducción de colesterol en sangre.

5 Antecedentes de la invención

**[0002]** La hiperlipemia es un síntoma que se caracteriza por una elevación anormal de los niveles de lipoproteínas en la sangre, en particular, los niveles de colesterol en la sangre. Se sabe que la hiperlipemia está íntimamente relacionada con enfermedades como la arterosclerosis y el infarto de miocardio y su tratamiento se considera de una extrema importancia.

10 **[0003]** Existen disponibles varios fármacos para el tratamiento de hiperlipemia o hipercolesterolemia. En el momento actual, está muy extendido el uso de inhibidores de HMG-CoA reductasa como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina para su tratamiento. Entre ellos, se sabe que pitavastatina (ácido (3R,5S,6E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-3-quinoleil]-3,5-dihidroxi-6-heptenoico) presenta una potente acción inhibidora de HMG-CoA reductasa y por consiguiente es útil como  
15 agente antihiperlipidémico (documentos de patente 1-3).

**[0004]** Se pueden reducir los niveles de colesterol en la sangre en pacientes con hiperlipemia a través de la administración de un inhibidor de HMG-CoA reductasa. Sin embargo, ciertos pacientes sufren de un nivel de colesterol en la sangre tan alto, que no siempre es posible reducir completamente su nivel de colesterol en sangre a través de la administración de un inhibidor de HMG-CoA reductasa. En tal caso, el tratamiento con  
20 una dosis más alta de inhibidor de HMG-CoA reductasa no es aconsejable desde el punto de vista de la seguridad.

**[0005]** Por otra parte, se conoce ezetimibe ((3R,4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4-(4-hidroxifenil)-2-azetidionona) como un agente antihiperlipidémico que inhibe la absorción de colesterol inducido por ácido biliar e inducido por la dieta en el tracto intestinal, reduciendo así el nivel de colesterol en la sangre a través de un mecanismo diferente al del inhibidor de HMG-Coa reductasa (documento de patente  
25 4).

**[0006]** Se ha descrito que el uso concomitante de un inhibidor de HMG-CoA reductasa y ezetimibe es efectivo para reducir el nivel de colesterol en sangre y para el tratamiento de aterosclerosis (documento de patente 4). Asimismo, se ha descrito la acción de reducción del nivel de colesterol en la sangre a través de la administración conjunta de un inhibidor de HMG-CoA reductasa y ezetimibe (documento no patente 1).  
30

El efecto que se provoca con el uso concomitante de pitavastatina y ezetimibe en el tratamiento de hiperlipemia está por ver, sin embargo.

Documento de patente 1: patente japonesa N° 2569746

Documento de patente 2: patente EE.UU. N° 5102888

35 Documento de patente 3: patente europea N° 304063

Documento de patente 4: WO 95/08532

Documento no patente: Metab. Clin. Exp., 50(10), 1234-1241 (2001)

**[0007]** En WO 2004/010993 se describen formulaciones farmacéuticas de inhibidores de HMG-CoA reductasa con ezetimibe.

40 Descripción de la invención

**[0008]** Uno de los objetos de la presente invención, tal como se describe en las reivindicaciones, consiste en proporcionar un agente terapéutico para su uso en el tratamiento de hiperlipemia y un agente terapéutico para su uso en el tratamiento de hipercolesterolemia, presentando ambos una excelente acción de reducción del colesterol en la sangre.

5 **[0009]** En vista de lo mencionado, los autores de la presente invención han llevado a cabo una exhaustiva investigación y han observado que el uso concomitante de sal cálcica de pitavastatina y ezetimibe produce una excelente acción de reducción del nivel de colesterol en la sangre de forma notable, de modo que es muy útil para el tratamiento de hiperlipemia e hipercolesterolemia. Por consiguiente, se ha llevado a cabo la presente invención.

**[0010]** En uno de los aspectos de la presente invención, se proporciona un agente terapéutico contra la hiperlipemia, que comprende ezetimibe y sal cálcica de pitavastatina.

En otro de los aspectos de la presente invención, se proporciona también un agente terapéutico contra la hipercolesterolemia, que comprende ezetimibe y sal cálcica de pitavastatina.

10 **[0011]** En otro de los aspectos de la presente invención, se proporciona el uso de ezetimibe y sal cálcica de pitavastatina para la producción de un agente terapéutico contra la hiperlipemia.

**[0012]** En otro de los aspectos de la presente invención, se proporciona también el uso de ezetimibe y sal cálcica de pitavastatina para la producción de un agente terapéutico contra la hipercolesterolemia.

15 **[0013]** El agente terapéutico contra la hiperlipemia y la hipercolesterolemia según la presente invención son efectivos para el tratamiento de la hiperlipemia y la hipercolesterolemia ya que estos agentes presentan una acción excelente en la reducción del nivel de colesterol en sangre.

Breve descripción de los gráficos

**[0014]** La figura 1 es un gráfico en el que se presenta la acción de reducción del nivel de colesterol en la sangre provocado por el uso concomitante de una sal cálcica de pitavastatina y ezetimibe, y

20 La figura 2 es un gráfico en el que se muestra la acción de reducción del nivel de colesterol en la sangre provocado por el uso concomitante de una sal cálcica de atorvastatina y ezetimibe (ejemplo de referencia).

Mejor modo de realización de la invención

25 **[0015]** La sal cálcica de pitavastatina que se utiliza en la invención presenta actividad inhibidora de la síntesis de colesterol basada en la inhibición de la HMG-CoA reductasa y se conoce como agente antihiperlipidémico.

**[0016]** El ezetimibe utilizado en la invención es conocido como un medicamento que presenta sus efectos en la inhibición de la absorción del colesterol en el intestino.

30 **[0017]** De acuerdo con la presente invención, se lleva a cabo el tratamiento a través de la administración conjunta de sal cálcica de pitavastatina y ezetimibe. En el sistema de evacuación en el que se utilizan cobayas, tal como se describirá más adelante en los ejemplos, se reduce el nivel de colesterol en la sangre de manera significativa a través del uso concomitante de sal cálcica de pitavastatina y ezetimibe en relación con la administración en solitario de cada uno de ellos.

35 **[0018]** La forma de dosis de la sal cálcica de pitavastatina y ezetimibe se puede seleccionar arbitrariamente, pudiéndose utilizar cualquiera entre polvos, granulados, siropes deshidratados, tabletas, cápsulas e inyecciones. Dicha forma de dosis se puede preparar incorporando un vehículo farmacéuticamente aceptable en el derivado de pitavastatina y ezetimibe y adoptando un método de formulación conocido y comúnmente utilizado en la técnica.

40 **[0019]** Se puede obtener una preparación sólida para su administración por vía oral añadiendo un excipiente y, opcionalmente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un agente colorante, un corrector del sabor, un corrector del olor y similares, y procesando la mezcla resultante para producir tabletas, granulados, polvos o cápsulas según el modo convencional. Según esto, se puede utilizar un aditivo como los aceptados normalmente en este campo. Entre los ejemplos de excipientes se incluyen lactosa, cloruro sódico, glucosa, almidón, celulosa microcristalina, y ácido silícico; entre los ejemplos de aglutinante se incluyen agua, etanol, propanol, sirope simple, gelatina licuada, hidroxipropil celulosa, metil celulosa, etil celulosa, shellac, fosfato cálcico y polivinil pirrolidona; entre los ejemplos de disgregantes se incluyen agar en polvo, hidrogen

45

carbonato sódico, lauril sulfato sódico, y monoglicérido esteárico, entre los ejemplos de lubricante se incluyen talco purificado, sal de estearato, borax y polietilén glicol; entre los ejemplos de agente colorante se incluyen  $\beta$ -caróteno, sesquióxido de hierro amarillo y caramelo; y entre los ejemplos de correctores del sabor, se incluyen sacarosa y piel de naranja.

5 **[0020]** Se puede obtener una preparación líquida administrable por vía oral añadiendo un corrector del gusto, un tampón, un estabilizante, un conservante y similares, y procesando la mezcla resultante en una medicina interna, un sirope o elixir según el modo convencional. Como aditivo, se puede utilizar cualquiera de los que son aceptados normalmente en este campo. Entre los ejemplos de correctores del sabor se incluyen sacarosa; entre los ejemplos de tampones se incluyen citrato sódico; entre los ejemplos de estabilizante se incluyen tragacanto; y entre los ejemplos de conservantes se incluyen éster de paraoxibenzoato.

10 **[0021]** Se puede obtener una inyección añadiendo un regulador del pH, un estabilizante, un agente isotonzante, y procesando la mezcla resultante para formar una inyección subcutánea, una inyección intramuscular, o una inyección intravenosa según el modo convencional. Como aditivo, se puede utilizar cualquiera de los empleados normalmente en este campo. Entre los ejemplos de reguladores del pH se incluyen fosfato sódico; entre los ejemplos de estabilizantes se incluyen piro-sulfito sódico y entre los ejemplos de agentes isotonzantes se incluyen cloruro sódico.

15 **[0022]** En lugar de la administración simultáneamente, es posible administrar los dos medicamentos en determinados intervalos. Es decir, se puede formular la sal cálcica de pitavastatina y ezetimibe en un medicamento o se puede formular en los dos medicamentos correspondientes, pero proporcionarse como un juego completo. Cuando se formulan en los correspondientes medicamentos, sus formas de dosis no son necesariamente las mismas.

20 **[0023]** La dosis de estos medicamentos en la invención se selecciona de manera arbitraria dependiendo del estado del paciente. Se puede administrar la sal cálcica de pitavastatina en una cantidad comprendida entre 0,1 y 50 mg, preferiblemente entre 1 y 20 mg al día, al mismo tiempo que se puede administrar ezetimibe en una cantidad comprendida entre 0,1 y 500 mg, preferiblemente entre 1 y 100 mg al día.

La administración se puede llevar a cabo una vez al día o varias veces al día.

Ejemplos

**[0024]** A continuación, se describirá la presente invención con mayor detalle con los ejemplos.

Ejemplo 1

30 Efecto de reducción del nivel de colesterol en la sangre producido por el uso concomitante de sal cálcica de pitavastatina y ezetimibe

35 **[0025]** Se midió el efecto de reducción del nivel de colesterol en la sangre al administrar conjuntamente sal cálcica de pitavastatina y ezetimibe a través del método de ensayo que se describe a continuación. Con fines comparativos, se utilizó una sal cálcica de atorvastatina en lugar de la sal cálcica de pitavastatina y se midió el efecto provocado con el uso concomitante de los dos medicamentos de manera similar.

1. Animales proporcionados para el ensayo y su entorno de crianza.

40 **[0026]** Se proporcionaron cobayas macho Hartley de seis semanas de vida (compradas a Nippon SLC) para el ensayo. A lo largo del período de ensayo se las crió en un cubículo de crianza mantenido en un ciclo de luz-oscuridad (un plazo de luz con la luz de la sala: desde las 7:00 de la mañana hasta las 7:00 de la tarde) a una temperatura comprendida entre  $23 \pm 3^\circ\text{C}$  y una humedad de  $55 \pm 15\%$  y se las alimentó con un pienso sólido ("RC-4", producto de Oriental Yeast Industry) y agua del grifo ad libitum.

2. Preparación del medicamento

45 **[0027]** La presente invención: se suspendieron sal cálcica de pitavastatina y ezetimibe en una solución acuosa al 0,5% en peso de carboximetil celulosa sódica (producto de Iwai Chemicals Company) y se ajustó la concentración de la solución acuosa que contenía la sal cálcica de pitavastatina y la concentración de la solución acuosa que contenía ezetimibe a 1 mg/mL y 3 mg/mL, respectivamente. Dado que la sal cálcica de

pitavastatina contenía 9,43% en peso de agua, se pesó 1,1 veces más el peso de la dosis para la corrección. Se refrigeró la suspensión (4°C) en una botella resistente a la luz y se llevó a cabo el ajuste cada 7 días.

5 Ejemplo comparativo: De manera similar a la descrita anteriormente, a excepción del uso de la sal de calcio de atorvastatina en lugar de sal cálcica de pitavastatina, se preparó una muestra para un ensayo comparativo.

3. Método de ensayo

10 **[0028]** La presente invención: se clasificaron 24 cobayas en cuatro grupos (cada grupo consistía en seis cobayas) de manera que el nivel de colesterol en sangre total y el nivel de triglicéridos fuera una media. Estos grupos consistieron en: un grupo de control, un grupo de administración simple de sal cálcica de pitavastatina (1 mg/kg), un grupo de administración simple de ezetimibe (3 mg/kg) y un grupo de administración conjunta de sal cálcica de pitavastatina (1 mg/kg) y ezetimibe (3 mg/kg). Se administró cada uno de estos dos medicamentos en una dosis de 1 mL/kg una vez al día y se repitió esta administración durante 14 días. Se administró al grupo de control una solución acuosa al 0,5% en peso (1 mL/kg) de carboximetil celulosa sódica, por vía oral. En cada uno de los grupos, se sometió a ayuno a las cobayas durante 18 horas tras la administración final y se recogió la sangre para medir el nivel de colesterol en la sangre.

20 Ejemplo comparativo: se sometieron a ensayo 24 cobayas de manera similar a la del método según la invención, con la excepción de que se utilizó la sal cálcica de atorvastatina, en lugar de la sal cálcica de pitavastatina. La dosis de sal cálcica de atorvastatina fue 5 mg/kg en cada uno de los grupos a los que se les dio la administración simple de sal cálcica de atorvastatina y al grupo al que se le dio la administración concomitante de sal cálcica de atorvastatina y ezetimibe.

4. Análisis estático y método de procesamiento de datos

25 **[0029]** Se llevó a cabo la comparación multigrupo entre el grupo de control y el grupo al que se le había administrado el medicamento utilizando un análisis de varianza de Bartlett- ensayo comparativo múltiple de Dunnett. Se consideró como significativa una diferencia con un nivel de significancia inferior a 5%.

5. Resultados

**[0030]** En las tablas 1 y 2, y en las figuras 1 y 2 se muestran los resultados medidos.

30 Una reducción (%) es el valor representado por  $((\text{nivel total de colesterol en la sangre del grupo de control como término medio} - \text{nivel total de colesterol en la sangre de cada grupo como término medio}) / (\text{nivel total de colesterol en sangre del grupo de control como término medio})) \times 100$ ,

mientras que el índice relativo es un valor representado por

$(\text{nivel total de colesterol en la sangre de cada grupo como término medio}) / (\text{nivel total de colesterol en la sangre del grupo de control como término medio})$ .

35 Tabla 1: Relación de reducción (%) del nivel de colesterol en la sangre

Grupo de administración	Relación de reducción	Índice relativo
Grupo de control	0	1,0
Grupo de administración simple de ezetimibe	21	0,79
Grupo de administración simple de Ca pitavastatina	29	0,71
Grupo de administración concomitante de pitavastatina Ca/ezetimibe	51	0,49

**[0031]**

Tabla 2: Relación de reducción (%) del nivel de colesterol en la sangre

Grupo de administración	Relación de reducción	Índice relativo
Grupo de control	0	1,0
Grupo de administración simple de ezetimibe	19	0,81
Grupo de administración simple de atorvastatina Ca	23	0,77
Grupo de administración concomitante de atorvastatina Ca/ezetimibe	26	0,74

5 **[0032]** En el grupo en el que se proporcionó una administración concomitante de sal cálcica de pitavastatina y ezetimibe con arreglo a la presente invención, mejoró el nivel de acción de reducción del nivel de colesterol en la sangre en gran medida ( $p < 0,001$ ) en comparación con el grupo al que se le proporcionó un uso simple de cada medicamento. Su efecto fue sinérgico (índice relativo del grupo de uso concomitante (0,49) < producto de índices relativos de los grupos de uso simple ( $0,79 \times 0,71 = 0,56$ )).

10 En el ejemplo comparativo en el que se utiliza sal cálcica de atorvastatina, conocida por poseer la más potente acción de reducción del nivel de colesterol en la sangre entre los inhibidores de HMG-CoA reductasa, por otra parte, se potenció la acción de reducción de nivel de colesterol en la sangre del grupo en el que se hizo un uso concomitante de sal cálcica de atorvastatina y ezetimibe en comparación con cada uno de los grupos a los que se proporcionó una administración simple, pero su efecto fue aditivo (índice relativo del grupo de uso concomitante (0,74) > producto de índices de refracción de los grupos de uso simple ( $0,81 \times 0,77 = 0,62$ )).

15

**[0033]** El uso concomitante de la sal cálcica de pitavastatina y ezetimibe según la invención presenta un notable efecto de reducción del nivel de colesterol en la sangre, en comparación con el uso concomitante de otro inhibidor de HMG-CoA reductasa y ezetimibe.

**REIVINDICACIONES**

1. Un agente terapéutico para su uso en el tratamiento de hiperlipemia o hipercolesterolemia que comprende:
- 5 (i) ezetimibe y  
(ii) sal cálcica de pitavastatina
2. El agente terapéutico para su uso según la reivindicación 1, **caracterizado por** una forma de dosis que contiene ezetimibe para su administración en una cantidad comprendida entre 1 y 100 mg al día y sal cálcica de pitavastatina para su administración en una cantidad comprendida entre 1 y 20 mg al día.
- 10 3. El uso de ezetimibe y sal cálcica de pitavastatina para la producción de un agente terapéutico para el tratamiento de hiperlipemia.
4. El uso de ezetimibe y sal cálcica de pitavastatina para la producción de un agente terapéutico para el tratamiento de hipercolesterolemia.
- 15 5. El uso según la reivindicación 3 ó 4, siendo el agente terapéutico para la administración de ezetimibe en una cantidad comprendida 1 a 100 mg al día y para la administración de sal cálcica de pitavastatina en una cantidad comprendida entre 1 y 20 mg al día.

Fig. 1

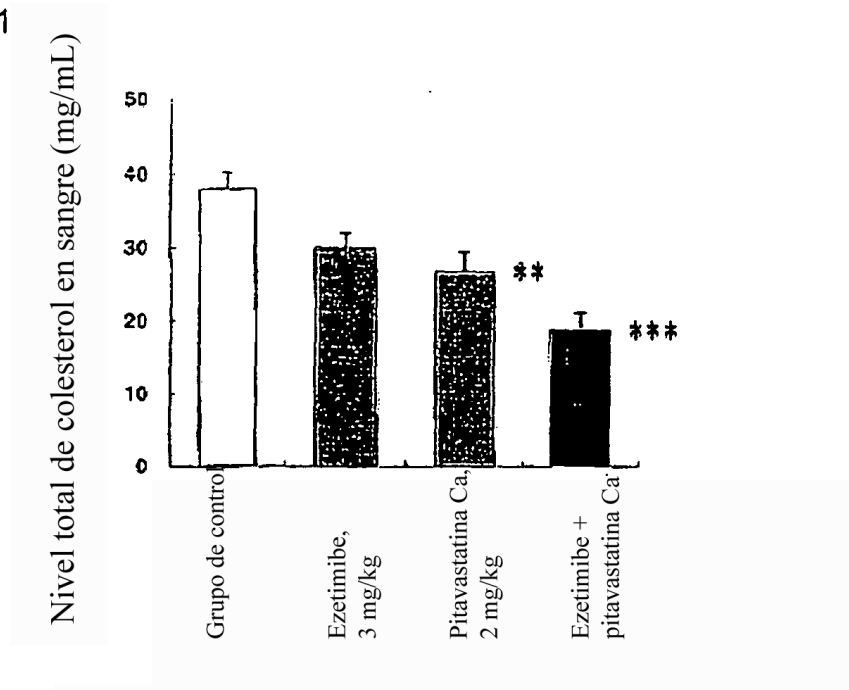
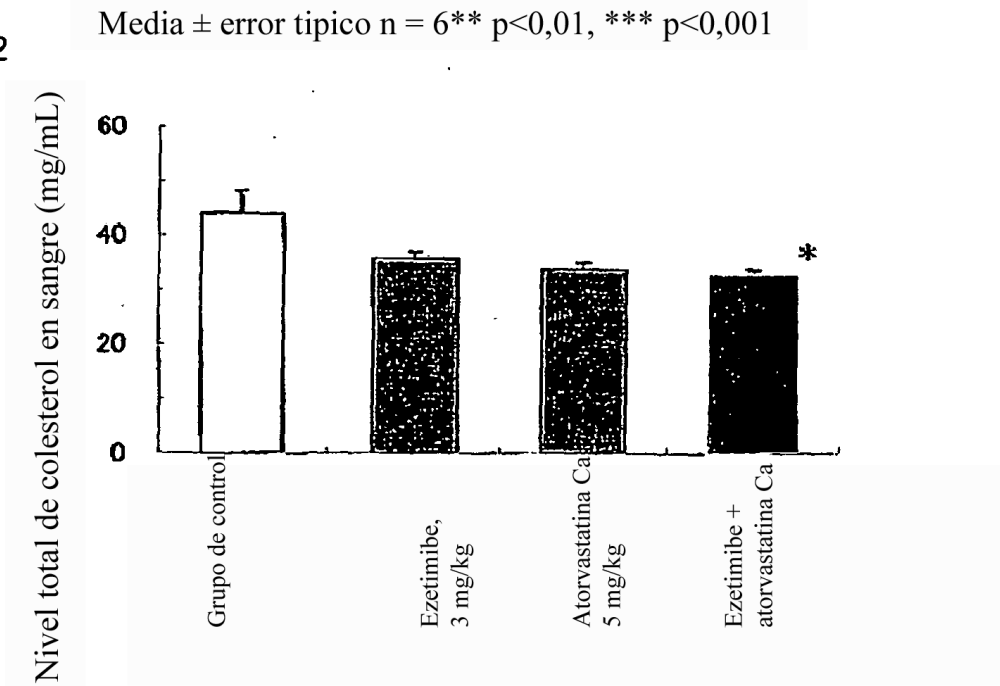


Fig. 2



Media ± error típico n = 6 \*p<0,05