(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 309 148**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/22 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **02706082 .1**
(96) Fecha de presentación : **28.01.2002**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1377277**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2004**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden pravastatina para reducir los niveles de colesterol LDL.**

(30) Prioridad: **27.02.2001 US 794449**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

(73) Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Company**
P.O. Box 4000, Lawrenceville-Princeton Road
Princeton, New Jersey 08543, US

(72) Inventor/es: **Belder, Rene y**
McGovern, Mark E.

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que comprenden pravastatina para reducir los niveles de colesterol LDL.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, preferiblemente en forma de un comprimido, que incluye una dosis única de más de 40 mg de pravastatina.

Antecedentes de la invención

La pravastatina sódica (denominada en lo que sigue en este documento pravastatina) es un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril Coenzima A (HMG-CoA) reductasa que se ha evaluado en estudios clínicos desde 1985, y se ha comercializado como agente reductor del colesterol desde 1991. La experiencia de ensayo clínico con pravastatina es extensa. La pravastatina ha obtenido aprobación para ralentizar el progreso de la aterosclerosis coronaria y carótida en pacientes con hipercolesterolemia. Se ha demostrado que la pravastatina reduce el riesgo de infarto de miocardio, mortalidad coronaria y cardiovascular y mortalidad total en pacientes asintomáticos. La pravastatina se ha tolerado bien y todos los estudios han demostrado una experiencia de seguridad excelente.

A pesar de estos antecedentes, el patrón de respuesta a dosis para pravastatina aún no se ha explorado completamente. Una dosis de pravastatina convencional es 40 mg/día. Los estudios con pravastatina se han realizado con dosis diarias totales de 10-80 mg de pravastatina, aunque no se cree que dosis únicas de más de 40 mg se hayan estudiado.

Sorprendentemente, se ha descubierto que las dosis únicas de más de 40 mg, y en particular dosis únicas de 60 mg, 80 mg y 160 mg, proporcionan reducciones inesperadas en el colesterol LDL. En particular, las dosis diarias únicas de 80 mg y 160 mg de pravastatina reducen los niveles de colesterol LDL en un grado sorprendentemente mayor que lo esperado basándose en las reducciones observadas previamente con cantidades de dosificación diarias menores.

Sumario de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo uso de pravastatina para la fabricación de un medicamento para reducir los niveles de colesterol LDL en un mamífero que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz mayor de 40 mg por día, como una dosis única de pravastatina o una sal o éster farmacéuticamente aceptables de la misma, a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo uso de pravastatina para la fabricación de un medicamento para reducir los niveles de colesterol LDL en un mamífero que comprende la administración de 80 mg por día, como una dosis única de pravastatina o una sal o éster farmacéuticamente aceptables de la misma, a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento.

Otro objeto más de la invención es proporcionar un nuevo uso de pravastatina para la fabricación de un medicamento para reducir los niveles de colesterol LDL en un mamífero que comprende la administración de 160 mg por día, como una dosis única de pravastatina o una sal o éster farmacéuticamente aceptables de la misma, a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento.

Otro objeto más de la presente invención implica los usos descritos anteriormente comprendiendo adicionalmente la administración de uno o más agentes activos adicionales, por ejemplo, un secuestrante del ácido biliar, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de escualeno sintasa, ácido fólico, y/o niacina, en formulaciones de dosificación separadas o combinadas. Otro objeto es proporcionar composiciones farmacéuticas que puedan usarse en los usos descritos anteriormente. Los objetos adicionales serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

Descripción de la invención

De acuerdo con la presente invención, entonces, se proporciona una composición farmacéutica que incluye una dosis única de más de 40 mg de pravastatina. La composición farmacéutica de la invención, que preferiblemente está en forma de un comprimido, incluye pravastatina y excipientes convencionales. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, una o más cargas, tales como lactosa y/o celulosa microcristalina, uno o más aglutinantes, tales como celulosa microcristalina (aglutinante seco) o polivinilpirrolidona (aglutinante húmedo), uno o más agentes disgregantes tales como croscarmelosa sódica, uno o más lubricantes tales como estearato de magnesio, y uno o más agentes osificantes tales como óxido de magnesio. Pueden usarse otros excipientes como saben los especialistas en la técnica.

La pravastatina estará presente en dichas composiciones farmacéuticas en una cantidad dentro del intervalo del 1 al 60%, y preferiblemente del 3 al 50%, en peso de la composición.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones de la invención pueden incluir una o más cargas o excipientes. Estos pueden estar presentes en las composiciones en una cantidad dentro del intervalo del 5 al 90% en peso, y preferiblemente del 10 al 80% en peso de la composición. Los ejemplos incluyen lactosa, azúcar, almidón de maíz, almidón de maíz modificado, manitol, sorbitol, sales inorgánicas tales como carbonato de calcio y/o derivados de celu-

losa tales como celulosa de madera y celulosa microcristalina. Uno o más aglutinantes pueden estar presentes además o en lugar de las cargas en una cantidad dentro del intervalo del 5 al 35%, y preferiblemente del 10 al 30%, en peso de la composición. Los ejemplos de dichos aglutinantes que son adecuados para usar en este documento incluyen polivinilpirrolidona (con un peso molecular que varía de 5000 a 80.000 y preferiblemente de 40.000), lactosa, almidones tales como almidón de maíz, almidón de maíz modificado, azúcares, goma arábiga y similares, así como un aglutinante de cera en forma finamente pulverizada (menos de 500 micrómetros) tal como cera de carnauba, parafina, esperma de ballena, polietilenos o cera microcristalina.

Cuando la composición debe estar en forma de un comprimido, puede incluir uno o más disgregantes de comprimido en una cantidad dentro del intervalo del 0,5 al 10%, y preferiblemente del 2 al 8%, en peso de la composición. Los ejemplos incluyen croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón glicolato sódico, almidón de maíz o celulosa microcristalina. Además, puede incluirse uno o más lubricantes de formación de comprimidos en una cantidad dentro del intervalo del 0,2 al 8%, y preferiblemente del 0,5 al 2% en peso de la composición. Los ejemplos incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato cálcico, talco, cera de carnauba y similares. Otros ingredientes convencionales que pueden estar presentes opcionalmente incluyen conservantes, estabilizadores, anti-adherentes o acondicionadores de flujo de sílice o emolientes, tales como dióxido de silicio marca Syloid así como colorantes FD&C.

Los comprimidos de la invención pueden incluir también una capa de recubrimiento que puede comprender del 0 al 15% en peso de la composición del comprimido. La capa de recubrimiento que se aplica sobre el núcleo del comprimido puede comprender cualquier formulación de recubrimiento convencional y puede incluir uno o más formadores de película o aglutinantes, tales como un polímero hidrófilo tal como hidroxipropilmetil celulosa y un polímero hidrófobo tal como etil celulosa, acetato de celulosa, copolímeros de alcohol polivinílico-anhídrido maleico, polímeros de p-pineno, ésteres de glicerilo de resinas madereras y similares, y uno o más plastificantes, tales como citrato de trietilo, ftalato de dietilo, propilenglicol, glicerina, ftalato de butilo, aceite de ricino y similares. Tanto los comprimidos de núcleo como las formulaciones de recubrimiento pueden contener lacas de aluminio que les proporcionan color.

Los formadores de película pueden aplicarse desde un sistema de disolventes que contiene uno o más disolventes incluyendo agua, alcoholes tales como alcohol metílico, alcohol etílico o alcohol isopropílico, cetonas tales como acetona o etil metil cetona, hidrocarburos clorados tales como cloruro de metileno, dicloroetano o 1,1,1-tricloroetano. Cuando se emplea un colorante, el colorante puede aplicarse junto con el formador de película, plastificante y/o composiciones de disolvente.

Una composición de comprimido preferida de la invención incluirá más de 40 mg de pravastatina, y preferiblemente 60 mg, 80 mg o 160 mg.

La composición farmacéutica de la invención puede prepararse usando técnicas convencionales como conocen los especialistas en la técnica.

Como se usa en este documento, la expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales no tóxicas de pravastatina que pueden prepararse como saben los especialistas en la técnica.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” pretende indicar la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica del mamífero que espera un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro facultativo. El término mamífero incluye seres humanos. El régimen de dosificación utilizando pravastatina se selecciona de acuerdo con diversos factores incluyendo tipo, especie, edad, peso, sexo y estado médico del paciente; la gravedad de la afección a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal o éster del mismo empleado. Una consideración de estos factores está perfectamente dentro del ámbito del médico especialista habitual con el fin de determinar las cantidades de dosificación terapéuticamente eficaces que hay que dar a una persona en necesidad de la presente terapia.

La cantidad de dosificación diaria de pravastatina usada con los presentes procedimientos es más de 40 mg, dada como una dosis única, y preferiblemente 60 mg, 80 mg o 160 mg administrada por vía oral. La cantidad de dosificación puede darse en una única dosificación unitaria oral o en múltiples dosificaciones unitarias orales todas a la vez. Por ejemplo, una cantidad de dosificación diaria de 80 mg puede administrarse con un solo comprimido de 80 mg o con múltiples comprimidos de de 40 mg co-administrados simultáneamente.

Uno o más agentes activos adicionales pueden combinarse con pravastatina en la formulación de dosificación única, o pueden administrarse al paciente en formulaciones de dosificación diferentes, que permiten la administración simultánea (es decir, co-administración esencialmente al mismo tiempo) o administración secuencial (es decir, co-administración en momentos espaciados). El agente o agentes activos adicionales pueden ser compuestos que reducen el colesterol. Los ejemplos de agentes activos adicionales que pueden emplearse incluyen inhibidores de HMG-CoA sintasa; inhibidores de escualeno epoxidasa; inhibidores de escualeno sintetasa (conocidos también como inhibidores de escualeno sintasa); acil-coenzima A: inhibidores de colesterol aciltransferasa (ACAT); probucol; niacina; fibratos tales como clofibrato, fenofibrato, y gemfibricilo; inhibidores de la absorción de colesterol; secuestrantes del ácido biliar; inductores del receptor de LDL (lipoproteína de baja densidad); vitamina B_6 (conocida también como piridoxina) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tales como la sal HCI; vitamina B_{12} (conocida también

como cianocobalamina); inhibidores de la agregación de plaquetas tales como aspirina y antagonistas del receptor de fibrinógeno; bloqueadores beta; y vitaminas anti-oxidantes tales como vitamina C y E y beta caroteno.

Doblar la dosis de cualquier inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutarilo Coenzima A reductasa generalmente se considera proporcionar una reducción absoluta adicional en el colesterol LDL de aproximadamente el 6% respecto a la medida de referencia original, al menos hasta la dosis máxima recomendada actualmente (véase lilingworth Dr, Tobert JA, "A review of clinical trials comparing HMG-CoA reductase inhibitors", *Clin Ther*. 1994; 76(3);366-85; y Pedersen TR, Tobert JA, "Benefits and riks of HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of coronary heart disease: a reappraisal", *Drug Seguridad*. 1996; *1*: 11-24). Como puede observarse en el ejemplo a continuación, sorprendentemente, se mostró más de un 6% de reducción absoluta de colesterol LDL cuando la dosis de pravastatina se doblaba de 40 mg a 80 mg, y de nuevo de 80 mg a 160 mg.

Además, a una dosis de 40 mg de pravastatina, la curva de respuesta a dosis parece nivelarse. Cuando se representan los resultados de reducción de los niveles de colesterol LDL del siguiente ejemplo, sorprendentemente, la curva de respuesta a dosis no se niveló. Véase el gráfico que aparece tras el Ejemplo.

Ejemplo 1

Estudio en paralelo multicentro, de doble ciego, controlado por placebo para determinar la eficacia de reducción de LDL-C de Pravastatina administrada una vez al día en un intervalo de dosificación de 40 mg a 160 mg

Objetivos: el objetivo primario de este estudio era evaluar la eficacia de reducción de colesterol (LDL-C) relacionada con la dosis, de 40 mg, 80 mg y 160 mg de pravastatina después de 6 semanas de administración oral una vez al día en sujetos con hipercolesterolemia primaria. Los objetivos secundarios eran: 1) evaluar los cambios relacionados con la dosis en las concentraciones en suero de colesterol total (TC), lipoproteína de alta densidad de colesterol (HDL-C), y triglicéridos (TG) después de 6 semanas de administración oral una vez al día de 40 mg, 80 mg y 160 mg de pravastatina en sujetos con hipercolesterolemia primaria; 2) estimar los cambios relacionados con la dosis en las concentraciones en suero de LDL-C, TC, HDL-C, y TG después de 2 semanas y 4 semanas de administración oral una vez al día de 40 mg, 80 mg y 160 mg de pravastatina en sujetos con hipercolesterolemia primaria; y 3) evaluar la seguridad y tolerancia de los regímenes de tratamiento después de 6 semanas de administración oral una vez al día de 40 mg, 80 mg y 160 mg de pravastatina en sujetos con hipercolesterolemia primaria.

Duración del tratamiento: 6 semanas

Diseño del Estudio y Metodología: este estudio fue un ensayo de diseño en paralelo, multicentro, aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo para determinar la eficacia de reducción de LDL-C de pravastatina en un intervalo de dosis de 40-160 mg en sujetos con hipercolesterolemia primaria. Después de al menos 2 semanas de estabilización dietaria e interrupción de cualquier agente reductor de lípidos anterior durante un mínimo de 4 semanas, los sujetos se incorporaron a un periodo de introducción de 4 semanas de un solo ciego con placebo. Al final del periodo de introducción con placebo, los sujetos con una media en suero de LDL-C $\geq$ 160 mg/dl y una media en suero de TG $\leq$ 500 mg/dl se dividieron aleatoriamente (1:1:1:1) en uno de los cuatro grupos de tratamiento: pravastatina 40 mg, pravastatina 80 mg, pravastatina 160 mg o placebo. El tratamiento ciego se administró una vez al día a la hora de acostarse durante 6 semanas.

Número de Sujetos: 190 aleatorios; 189 recibieron el fármaco de estudio aleatoriamente, 184 completaron el estudio.

Diagnóstico y Criterios Principales para Inclusión: hombres que dan su consentimiento, o mujeres postmenopáusicas y quirúrgicamente estériles, con edades comprendidas entre los 18 y los 65 años fueron elegidos para inscribirse en el estudio si satisfacían los siguientes criterios: 1) una media en suero de LDL-C $\geq$ 160 mg/dl (la concentración de LDL-C de la menor muestra admitida tenía que ser un 15% de la mayor muestra admitida) y 2) una media en suero de TG $\leq$ 500 mg/dl obtenida de los muestras admitidas consecutivas.

Producto de ensayo, dosis, modo de administración: pravastatina, comprimidos de 40 mg, oral

Criterios de Evaluación:

Eficacia Primaria

Resultado de la Medida: Cambio respecto a la medida de referencia en LDL-C en suero calculado en la Semana 6 del tratamiento con doble ciego.

Eficacia Secundaria

Resultado de las Medidas:

- Cambio respecto a la medida de referencia en LDL-C en suero en las Semanas 2 y 4 del tratamiento con doble ciego.

• Cambio respecto a la medida de referencia en TC, HDL-C, y TG en suero en las Semanas 2,4, y 6 del tratamiento con doble ciego.

Seguridad: Historial médico, exámenes físicos, análisis de laboratorio, y sucesos clínicos negativos (SN).

Procedimientos Estadísticos:

Cambios respecto a la medida de referencia: Análisis de covarianza con términos para tratamiento y medida de referencia.

Respuesta a dosis: Un contraste de los grupos con dosis de los análisis del modelo de covarianza.

Población de Estudio:

Las características demográficas para todos los sujetos aleatorios, y medidas de referencia de lípidos se presentan en la siguiente tabla:

Características Demográficas y Medidas de Eficacia de Referencia de Sujetos Aleatorios con al menos Una Visita Después de la Aleatorización

	Placebo (N = 44)	Prava 40 mg (N = 45)	Prava 80 mg (N = 49)	Prava 160 mg (N = 48)
Edad Media (Años) (DT)	50,6 (8,3)	50,9 (8,0)	52,3 (5,8)	51,2(8,3)
Sexo (Masculino) (%)	26 (59%)	25 (56%)	30(61%)	26 (54%)
Raza (Blanca) (%)	40(91%)	40 (89%)	43 (88%)	46 (96%)
Índice Masa Corporal Medio (DT)	28,8 (3,9)	26,6 (2,6)	28,9 (5,3)	28,8 (5,4)
BP Diastólica Media (DT)	77,3(8,1)	78,9(6,1)	79,0 (8,7)	76,7 (8,0)
BP Sistólica Media (DT)	118,5(13,5)	121,8(12,9)	120,6 (14,4)	120,0(13,1)
TC Media (mg/dl) (DT)	267,5 (28,2)	274,1 (39,6)	272,8 (34,6)	274,1 (27,8)
LDL-C Media (mg/dl)[a] (DT)	154,4(29,1)	165,8 (32,0)	170,7(34,2)	161,0(30,5)
LDL-C Media (mg/dl)[b] (DT)	187,1 (25,7)	192,8(30,9)	195,3 (34,3)	196,4 (25,0)
HDL-C Media (mg/dl) (DT)	42,3(11,0)	48,8 (13,6)	41,2 (10,2)	42,7 (10,6)
TG Media (mg/dl) (DT)	190,7 (83,5)	162,3(77,3)	181,8(69,5)	175,5 (78,9)

Nota: N = Número de sujetos incluidos en los análisis de eficacia

[a] Medida directa

[b] Calculado

No hubo diferencias clínicamente significativas en ninguna de las características demográficas o medidas de la eficacia de referencia de lípidos entre los grupos.

Resultados

Eficacia: se observaron reducciones en LDL-C sustancial y clínicamente significativas para los tres regímenes de pravastatina comparado con placebo a las 6 semanas de tratamiento. La pravastatina administrada en dosis de 40, 80 y 160 mg produjo reducciones medias en LDL-C del 29%, 37%, y 45%, mientras que la reducción media en el grupo de placebo fue mínima (<3%). Además, se observó una reducción sustancial en LDL-C en las Semanas 2 y 4 para los grupos de pravastatina. Con una dosificación de una vez al día de pravastatina, hubo una respuesta relacionada con la dosis significativa (valor p <0,001).

Resultados del Análisis de Eficacia de LDL-C en la Semana 6 para Sujetos Aleatorios

Lípido	Visita		Placebo	Prav 40 mg	Prav 80 mg	Prav 160 mg
LDL-C[a]	Semana	N	44	45	48	47
(mg/dl)	Ref.	Media	187,1	192,8	195,6	196,7
	B6	Media	184,1	139,0	124,7	108,4
		%Δ	-2,6	-28,6	-36,7	-45,2
		95% CI	-7,2, 2,4	-32,0, -25,0	-39,6, -33,7	-47,7, -42,5

Nota: N = número de sujetos con datos de eficacia disponibles en la Semana B6

%Δ es el cambio de porcentaje ajustado respecto a la medida de referencia obtenido a partir del modelo ANCOVA con términos para tratamiento y medida de referencia

[a] Calculado

El efecto del tratamiento con pravastatina se evaluó también para HDL-C, TC, y TG en la Semana 6. Se observaron aumentos sustanciales en HDL-C del 11,4%, 8,4% y 9,6% para 40, 80, y 160 mg de pravastatina, respectivamente, comparado con placebo. A una dosis de 40, 80 y 160 mg, la pravastatina produjo también reducciones medias en TC del 20%, 26% y 34%, y en TG del 16%, 14% y 27%, respectivamente. Además, los efectos del tratamiento para HDL-C, TC y TG fueron evidentes en las Semanas 2 y 4. Después de 6 semanas de dosificación una vez al día con pravastatina, hubo una respuesta relacionada con la dosis positiva en TC y TG (valor $p < 0,001$). No se observó una tendencia significativa para HDL-C.

Resultados del Análisis de Eficacia de Otros Lípidos en la Semana B6 para Sujetos Aleatorios

Lípido	Visita		Placebo	Prav 40 mg	Prav 80 mg	Prav 160 mg
HDL-C	Semana	N	44	45	48	48
(mg/dl)	Ref.	Media	42,3	48,8	40,9	42,7
	B6	Media	45,1	52,8	45,0	46,4
		%Δ	6,3	11,4	8,4	9,6
		95% CI	2,1, 10,6	7,0,16,0	4,3,12,7	5,4,13,8
TC	Semana	N	44	45	48	48
(mg/dl)	Ref.	Media	267,5	274,1	272,4	274,1
	B6	Media	268,4	219,8	201,6	181,3
		%Δ	-0,1	-20,0	-26,3	-34,2
		95% CI	-3,6, 3,5	-22,8, -17,2	-28,7, -23,7	-36,3,-31,9
TG	Semana	N	44	45	48	48
(mg/dl)	Ref.	Media	190,7	162,3	179,5	175,5
	B6	Media	196,4	140,9	158,8	132,0
		%Δ	1,2	-15,8	-14,2	-26,9
		95% CI	-8,8, 12,3	-24,0, -6,6	-22,3, -5,2	-33,8,-19,2

Nota: N = número de sujetos con datos de eficacia disponibles en la Semana B6

%Δ es el cambio de porcentaje ajustado respecto a la medida de referencia obtenido a partir del modelo ANCOVA con términos para tratamiento y medida de referencia

Seguridad: la terapia con pravastatina fue bien tolerada por los sujetos en este estudio. Los sucesos negativos emergentes con el tratamiento más comunes fueron dolor de cabeza, infección de las vías respiratorias superiores, dolor musculoesquelético, fatiga y dolor abdominal (en orden de frecuencia descendente). Las dosis de 160 mg de pravastatina se asociaron con una mayor frecuencia de sucesos negativos en los sistemas gastrointestinal y respiratorio del cuerpo. Dos sujetos (1,4%) en el grupo de tratamiento con 160 mg de pravastatina abandonaron debido a sucesos gastrointestinales que se consideró que podían estar relacionados posiblemente con el fármaco en estudio. Un sujeto tratado con placebo (2,2%) abandonó debido a dolor de cabeza y fatiga presentados como posiblemente relacionados con el fármaco en estudio. Un sujeto tratado con 40 mg de pravastatina (2,2%) y un sujeto tratado con placebo (2,2%) experimentaron una elevación de CK > 4X ULN, sin embargo las medias durante la terapia para CK fueron menores que las medias de la medida de referencia para todos los grupos de tratamiento. No se observaron anormalidades notables (MAs) para ALT y AST, ni cambios clínicamente significativos en los otros parámetros de laboratorio. No hubo muertes ni sucesos negativos graves en el estudio.

Número de Sujetos Aleatorios con Sucesos Negativos

	Placebo N = 46	Prav 40 mg N = 46	Prav 80 mg N = 49	Prav 160 mg N = 48
SN (total)	20 (43,5%)	19 (43%)	24 (49,0%)	29 (60,4%)
ENF[a]	6 (13,0%)	5 (10,9%)	14 (28,6%)	17 (35,4%)
SNG	0	0	0	0
Abandonos[a]	1 (2,2%)	0	0	2 (1,4%)

Abreviaturas: SN = suceso negativo, ENF = experiencia negativa con fármaco, SNG = suceso negativo grave

Nota: N = Número de sujetos aleatorios incluidos en los análisis.

[a] Subconjuntos de todos los SN; los sujetos pueden estar representados en más de un grupo.

Conclusiones

- Después de 6 semanas de dosificación una vez al día con pravastatina, hay una clara tendencia a una mayor reducción en LDL-C, TC y TG con dosis en aumento de 40-160 mg (valor p < 0,001), con un 8% adicional de LDL-C que disminuye cada vez que se dobla la dosis.
- La pravastatina administrada una vez al día durante 6 semanas en dosis de 80 y 160 mg proporciona reducciones inesperadas en LDL-C.
- La pravastatina administrada durante 6 semanas una vez al día en dosis de 40, 80 y 160 mg a sujetos con hipercolesterolemia primaria parece segura y bien tolerada.

REIVINDICACIONES

1. Uso de pravastatina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables de la misma, y opcionalmente un agente activo adicional, seleccionado entre compuestos que reducen el colesterol, inhibidores de HMG-COA sintasa, inhibidores de escualeno epoxidasa, inhibidores de escualeno sintetasa, acil-coenzima A, inhibidores de colesterol aciltransferasa (ACAT), probucol, niacina, fibratos, inhibidores de la absorción de colesterol, secuestrantes del ácido biliar, inductores del receptor de LDL (lipoproteína de baja densidad), vitamina B_6 y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma, vitamina B_{12}, ácido fólico, inhibidores de la agregación de plaquetas, bloqueadores beta, y vitaminas antioxidantes, para la preparación de un medicamento para reducir los niveles de colesterol LDL en un mamífero, en el que una cantidad terapéuticamente eficaz de 80 mg a 160 mg una vez al día de pravastatina o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de la misma se administra a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento.

2. El uso de la reivindicación 1 en el que la pravastatina se administra una vez al día en una composición de dosificación oral.

3. El uso de la reivindicación 1 en el que se administran 80 mg de pravastatina una vez al día.

4. El uso de la reivindicación 1 en el que se administran 160 mg de pravastatina una vez al día.

5. El uso de la reivindicación 1 en el que se administra pravastatina una vez al día en un sola composición de dosificación oral que comprende 80 mg de pravastatina y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. El uso de la reivindicación 1 en el que se administra pravastatina una vez al día en una sola composición de dosificación oral que comprende 160 mg de pravastatina y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Una composición de dosis única que comprende como agentes activos de 80 mg a 160 mg de pravastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y opcionalmente un agente activo adicional, seleccionado entre compuestos que reducen el colesterol, inhibidores de HMG-COA sintasa, inhibidores de escualeno epoxidasa, inhibidores de escualeno sintetasa, acil-coenzima A, inhibidores de colesterol aciltransferasa (ACAT), probucol, niacina, fibratos, inhibidores de la absorción de colesterol, secuestrantes del ácido biliar, inductores del receptor de LDL (lipoproteína de baja densidad), vitamina B_6 y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma, vitamina B_{12}, ácido fólico, inhibidores de la agregación de plaquetas, bloqueadores beta, y vitaminas antioxidantes.

8. La composición de la reivindicación 9 en la que la dosis única es 80 mg.

9. La composición de la reivindicación 9 en la que dosis única es 160 mg.