

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 822**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/22** (2006.01)  
**A61K 31/366** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01)  
**A61K 31/404** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61K 31/455** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06848969 .9**  
96 Fecha de presentación: **11.07.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1919466**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2008**

54 Título: **Formulaciones para el tratamiento de anomalías de lipoproteínas que comprenden una estatina y un derivado de metilnicotinamida**

30 Prioridad:  
**11.07.2005 US 698292 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.06.2012**

73 Titular/es:  
**Cortria Corporation  
250 First Avenue  
Needham, MA 02494 , US**

72 Inventor/es:  
**BENDER, Robert;  
CHLOPICKI, Stefan y  
GEBICKI, Jerzy**

74 Agente/Representante:  
**Arias Sanz, Juan**

ES 2 383 822 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

Formulaciones para el tratamiento de anomalías de lipoproteínas que comprenden una estatina y un derivado de metilnicotinamida

**Campo técnico**

- 5 La presente invención se refiere a una combinación de una estatina y un derivado de nicotinamida que se puede usar en terapia, en particular para tratar dislipidemia o aterosclerosis.

**Antecedentes de la invención**

10 Ha quedado claro durante varias décadas que el colesterol total alto, los triglicéridos altos, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad bajo, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad de normal a elevado, o partículas de lipoproteínas de baja densidad pequeñas están relacionados con muchas enfermedades, afecciones y trastornos.

15 Las pruebas que unen el colesterol sérico elevado con la cardiopatía coronaria son abrumadoras. (Badimon et al, Circulation, 86 Supl. III, 1992, 86-94). El colesterol circulante es transportado por las lipoproteínas plasmáticas, que son partículas complejas de lípidos y de proteínas que transportan lípidos en la sangre. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) son las principales proteínas portadoras de colesterol. Se cree que las LDL son responsables de la liberación de colesterol desde el hígado, donde se sintetiza o se obtiene de fuentes alimentarias, a tejidos extrahepáticos en el cuerpo. El término "transporte inverso de colesterol" describe el transporte de colesterol de tejidos extrahepáticos al hígado, donde se cataboliza y se elimina. Se cree que las partículas de HDL plasmáticas desempeñan un papel importante en el proceso de transporte inverso, actuando como aceptores de colesterol del tejido. Además, la HDL también es responsable de la retirada de lípido sin colesterol, colesterol oxidado y otros productos oxidados de la circulación sanguínea. La aterosclerosis, por ejemplo, es una enfermedad de progresión lenta, caracterizada por la acumulación de colesterol dentro de la pared arterial. Pruebas convincentes apoyan la creencia de que los lípidos depositados en lesiones ateroscleróticas derivan principalmente de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (apo B) plasmática, que incluyen los quilomicrones, CLDL, IDL y LDL. Véase Badimon et al., 1992, Circulation 86: (Supl. 111) 86-94. La lipoproteína que contiene apoB, y en particular LDL, ha pasado a conocerse popularmente como el colesterol "malo". En contraste, los niveles séricos de HDL están inversamente relacionados con la cardiopatía coronaria. De hecho, los niveles séricos altos de HDL se consideran como un factor de riesgo negativo. Se supone que un nivel alto de HDL plasmáticas no sólo tiene efecto protector frente a la arteriopatía coronaria, sino que realmente puede inducir la regresión de la placa aterosclerótica. Véase Dansky y Fisher, 1999, Circulation 100:1762-3. Por tanto, HDL ha pasado a conocerse popularmente como el colesterol "bueno".

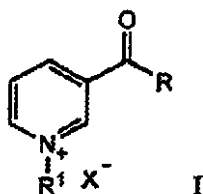
20 Además, la dislipidemia está provocada por diversos factores, incluyendo, pero sin limitarse a, colesterol total alto, triglicéridos altos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad bajo, colesterol de lipoproteínas de baja densidad de normal a elevado o partículas de lipoproteínas de baja densidad pequeñas.

35 Los documentos US-A-5.260.305 Y WO99/06046 dan a conocer que el ácido nicotínico o los derivados ácidos relacionados del mismo se pueden usar junto con estatinas para tratar la hiperlipidemia, reduciendo el nivel de colesterol sérico, e inhibiendo o tratando la aterosclerosis.

Por tanto, existe una necesidad continua de encontrar nuevos agentes terapéuticos para tratar la dislipidemia. Por consiguiente, existe una gran necesidad de desarrollar compuestos y composiciones farmacéuticas que elevarán los niveles de HDL, reducirán los niveles de LDL y/o reducirán los niveles de triglicéridos en un sujeto.

**Sumario de la invención**

40 Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una estatina y una sal de 1-metilnicotinamida de fórmula 1:



en la que R representa NH<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> representa metilo; y X<sup>-</sup> es un contra-anión fisiológicamente adecuado.

- 45 En particular, la sal es cloruro, benzoato, salicilato, acetato, citrato o lactato.

Preferentemente, la sal de la fórmula I es cloruro de 1-metilnicotinamida, citrato de 1-metilnicotinamida o lactato de

1-metilnicotinamida.

En una realización, la estatina es mevastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina o pentostatina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, profármaco, o su metabolito farmacológicamente activo.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona una combinación que comprende una estatina y una sal de 1-metilnicotinamida de fórmula I como se define anteriormente para uso en terapia.

En otro aspecto, la invención proporciona un uso de una combinación que comprende una estatina y una sal de 1-metilnicotinamida de fórmula I como se define anteriormente para preparar una composición farmacéutica para tratar dislipidemia o aterosclerosis.

- 10 En otro aspecto, la invención proporciona una combinación que comprende una estatina y una sal de 1-metilnicotinamida de fórmula I como se define anteriormente para uso en el tratamiento de dislipidemia o aterosclerosis.

- 15 En una realización, la estatina y la sal de fórmula I se administran conjuntamente al sujeto. En otra realización, la estatina y la sal de fórmula I se administran secuencialmente al sujeto. En otra realización, la estatina y la sal de fórmula I se administran por vía oral, nasal, rectal, intravaginal, parenteral, bucal, sublingual o tópica.

- 20 En otra realización, la estatina y la sal de fórmula I se formulan usando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, elegidos de almidón, azúcar, celulosa, diluyente, agente de granulación, lubricante, aglutinante, agente disgregante, agente humectante, emulsionante, agente colorante, agente de liberación, agente de recubrimiento, agente edulcorante, agente aromatizante, agente perfumante, conservante, antioxidante, plastificante, agente gelificante, espesante, endurecedor, agente de ajuste, agente de suspensión, tensioactivo, humectante, vehículo, estabilizador o una combinación de los mismos. En otra realización, la estatina y la sal de fórmula I se administran cada una de una a cinco veces al día. En otra realización, la estatina y la sal de fórmula I se administran cada una de una vez al día. En otra realización más, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano. En otra realización, la composición farmacéutica comprende además un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25

- 30 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, junto con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica en la que la composición farmacéutica está en forma de comprimido. En otra realización más, la composición farmacéutica está en forma de cápsula. En otra realización, la composición farmacéutica está en forma de liberación controlada o de liberación sostenida.

- 35 La composición o combinación de la invención se puede usar para tratar aterosclerosis en un sujeto que lo necesita administrando al sujeto una composición farmacéutica que comprende una estatina y una sal de fórmula I. En otra realización, la composición o combinación de la invención se puede usar para reducir los niveles de colesterol LDL en un sujeto que lo necesita administrando al sujeto una composición farmacéutica que comprende una estatina y una sal de fórmula I. En otra realización más, la composición o combinación de la invención se puede usar para elevar los niveles de colesterol HDL en un sujeto que lo necesita administrando al sujeto una composición farmacéutica que comprende una estatina y una sal de fórmula I.

- 40 En una realización de la invención, la sal de fórmula I se administra en primer lugar, seguida de la administración de la estatina. En otra realización de la invención, la estatina se administra en primer lugar, seguida de la administración de la sal de fórmula I. En otra realización más de la invención, la estatina y la sal de fórmula I se administran simultáneamente.

En una realización particular, la dislipidemia es un colesterol de nivel de HDL bajo, de nivel de LDL alto o total alto, o cualquier combinación de los mismos.

En otra realización, la dislipidemia está relacionada con la aterosclerosis.

#### 45 **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 demuestra que MNA reduce los niveles de triglicéridos en ratas alimentadas con una dieta hipertriglicéridémica.

La figura 2 demuestra que MNA ralentiza la progresión de aterosclerosis en ratones apoE/LDLR<sup>-/-</sup>.

#### **Descripción detallada de la invención**

- 50 Es bien sabido que el ácido nicotínico (NAC) en dosis altas posee propiedades importantes en la corrección del perfil de lipoproteínas (es decir, el tratamiento de anomalías de lipoproteínas), principalmente reduciendo los triglicéridos (TG) y elevando los niveles de HDL. La principal desventaja del tratamiento con ácido nicotínico está relacionada con sus

efectos secundarios. Muy frecuentemente, se observan vasodilatación cutánea y sofoco.

Los estudios realizados por los presentes inventores han demostrado que una sal de piridinio, a saber, metilnicotinamida (MNA) es una molécula que se puede usar para el tratamiento de anomalías de lipoproteínas. El MNA se une como una molécula catiónica a heparina inmovilizada con sefarosa (véase por ejemplo, la solicitud Internacional N.º PCT/EP2005/050057). Se comprobó que el MNA libera PGI<sub>2</sub> y es citoprotector para diversas líneas celulares. Además, el MNA es muy estable químicamente, no es tóxico y se tolera muy bien.

Las estatinas son una familia de compuestos que generalmente son inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima limitante de la velocidad en la biosíntesis del colesterol. Como inhibidores de HMG-CoA reductasa, las estatinas pueden reducir los niveles de colesterol en plasma en diversas especies de mamíferos, incluyendo seres humanos y, por lo tanto, son eficaces en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

### Definiciones

Estas y otras realizaciones de la invención se describirán con preferencia a las definiciones siguientes que, por conveniencia, se recogen aquí.

Los términos "dislipidemia" y "aterosclerosis" como se usan en el presente documento, describen enfermedades y trastornos que se pueden tratar o evitar (o un síntoma de dicha enfermedad o trastorno que se puede reducir) por las composiciones de la invención. En particular, la dislipidemia está provocada por colesterol total alto, triglicéridos altos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad bajo, colesterol de lipoproteínas de baja densidad de normal a elevado o bien partículas de lipoproteínas de baja densidad pequeñas en un sujeto, o cualquier combinación de los mismos. Estos factores han demostrado desempeñar un papel en muchas enfermedades y trastornos, incluyendo, pero sin limitarse a, un trastorno relacionado con el desarrollo y el progreso de la aterosclerosis (por ejemplo, hipertensión, diabetes u obesidad).

En una realización particular, la aterosclerosis está relacionada con un acontecimiento cardiovascular agudo, en particular la muerte de causa cardíaca súbita, síndrome coronario agudo (incluyendo arteriopatía coronaria inestable, e infarto de miocardio), la necesidad de angioplastia coronaria, cirugía de derivación aorto-coronaria (CABG), cualquier tipo de cirugía con circulación extracorpórea, apoplejía isquémica o revascularización de la circulación periférica.

En otra realización particular, la aterosclerosis se puede tratar en pacientes con una enfermedad coronaria crónica, un episodio cerebrovascular isquémico o arterosclerosis de las extremidades, incluyendo obliterante.

Las formas particulares de dislipidemia son hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia.

En una realización particular de la invención, la dislipidemia se puede tratar elevando los niveles de HDL en un sujeto, disminuyendo los niveles de LDL en un sujeto, reduciendo los triglicéridos en un sujeto y/o reduciendo el colesterol total en un sujeto administrando al sujeto que lo necesita, la composición o combinación de la invención.

El término "tratamiento" o "tratar," como se usa en el presente documento, se define como la aplicación o administración de un agente terapéutico, es decir, una sal de fórmula I en combinación con una estatina, a un sujeto, que tiene dislipidemia, un síntoma de dislipidemia o una predisposición hacia dislipidemia, con el fin de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, superar o afectar la dislipidemia o los síntomas de dislipidemia. Estos tratamientos se pueden adaptar o modificar específicamente, en base al conocimiento obtenido en el campo de la farmacogenómica.

El término "sujeto" incluye organismos vivos en los que se puede producir la dislipidemia o arterosclerosis, o que son susceptibles a la dislipidemia. El término "sujeto" incluye animales (por ejemplo, mamíferos, por ejemplo, gatos, perros, caballos, cerdos, vacas, cabras, ovejas, roedores, por ejemplo, ratones o ratas, conejos, ardillas, osos, primates (por ejemplo, chimpancés, monos, gorilas, y seres humanos)), como así como pollos, patos, gansos, y especies transgénicas de los mismos. La administración de las composiciones de la presente invención a un sujeto que se va a tratar se puede llevar a cabo usando procedimientos conocidos, con dosis y durante períodos de tiempo eficaces para inhibir la dislipidemia en el sujeto. Una cantidad eficaz del compuesto terapéutico necesario para lograr un efecto terapéutico puede variar según factores tales como el estado de la enfermedad o del trastorno en el sujeto, la edad, sexo y peso del sujeto, y la capacidad del compuesto terapéutico para inhibir la dislipidemia en el sujeto. Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se pueden administrar varias dosis divididas al día o se puede reducir proporcionalmente la dosis según se indique por las exigencias de la situación terapéutica. Un ejemplo no limitante de un intervalo de dosis eficaz para un compuesto terapéutico de la invención (es decir, MNA) está entre 1 y 500 mg/kg de peso corporal/por día. Un experto en la técnica podría estudiar los factores relevantes y realizar la determinación con respecto a la cantidad eficaz del compuesto terapéutico sin experimentación indebida.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, una composición y un modo de administración particulares, sin ser tóxica para

el paciente.

En particular, el nivel de dosificación seleccionado dependerá de muchos factores, incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto particular que se va a emplear, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, sexo, peso, condición, salud general y e historia clínica previa del paciente que se va a tratar, y factores similares muy conocidos en las técnicas médicas.

Un profesional médico, por ejemplo, el médico o veterinario experto en la técnica puede determinar y prescribir con facilidad la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podrían empezar con dosis de los compuestos empleados en la composición farmacéutica de la invención en niveles menores de lo requerido para lograr el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

El régimen de administración puede afectar a lo que constituye una cantidad eficaz. Las formulaciones terapéuticas se pueden administrar al sujeto antes o bien después del comienzo de la dislipidemia. Además, se pueden administrar varias dosis divididas, como así como dosificaciones escalonadas, diaria o secuencialmente, se puede infundir la dosis de forma continua, o puede ser una inyección intravenosa rápida. Además, las dosificaciones de las formulaciones terapéuticas se pueden incrementar o disminuir proporcionalmente según se indique por las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica. En realizaciones particulares, es especialmente ventajoso formular composiciones en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación, como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente pequeñas adaptadas como dosificaciones unitarias para el sujeto que se va a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto terapéutico calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La memoria descriptiva para las formas de unidad de dosificación de la invención está dictada por y es directamente dependiente de (a) las características únicas del compuesto terapéutico y el efecto terapéutico particular que se va a lograr, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica para combinar/formular un compuesto terapéutico de este tipo para el tratamiento de dislipidemia.

La sal de 1-metilnicotinamida usada en la invención, que también se denomina en el presente documento simplemente como MNA, se puede sintetizar usando técnicas muy conocidas por un experto en la técnica de síntesis orgánica.

La sal de fórmula I en combinación con una estatina ralentiza la progresión de placas ateroscleróticas (por ejemplo, se ralentiza la progresión de placas ateroscleróticas en las arterias coronarias, en arterias carótidas, en el sistema arterial periférica) o provoca la regresión de placas ateroscleróticas.

La sal de fórmula I en combinación con una estatina eleva los niveles de HDL en un sujeto, disminuye los niveles de LDL en un sujeto, reduce los triglicéridos en un sujeto, y/o reduce el colesterol total en un sujeto.

Sin comprometerse con ninguna teoría, se cree que las sales de fórmula I son eficaces en el tratamiento de dislipidemia por las siguientes razones: sobre la superficie del endotelio vascular, están presentes moléculas polianiónicas, tales como glicosaminoglicanos, y sería de esperar que las moléculas que pueden manifestar algún potencial endotelial deban estar unidas al endotelio vascular. Las sales de fórmula I, que están cargadas positivamente, se unen a los glicosaminoglicanos cargados negativamente presentes sobre la superficie del endotelio vascular debido a interacciones electrostáticas. Esta unión puede dar como resultado una manifestación de diversos efectos endoteliales, algunos de ellos pueden ser positivos desde el punto de vista farmacológico, por ejemplo la liberación de NO y/o prostaciclina. Además, esta actividad puede dar como resultado el tratamiento o la prevención de dislipidemia o aterosclerosis (que pueden estar provocada, por ejemplo, por colesterol total alto, triglicéridos altos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad bajo, colesterol de lipoproteínas de baja densidad de normal a elevado, o partículas de lipoproteínas de baja densidad pequeñas en el sujeto).

Como se usa en el presente documento, el lenguaje "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de los compuestos administrados preparados a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, solvatos, hidratos, o clatratos de los mismos. Ejemplos de estos ácidos inorgánicos son clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar, por ejemplo, de las clases alifáticas, aromáticas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos, cuyos ejemplos son fórmico, acético, propiónico, succínico, alcanforsulfónico, cítrico, fumárico, glucónico, isetiónico, láctico, málico, mícico, tartárico, para-toluenosulfónico, glicólico, glucurónico, maleico, furoico, glutámico, benzoico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, bencenosulfónico (besilato), esteárico, sulfanílico, alginico, galacturónico.

En una realización particular, la sal de fórmula I es la forma de cloruro de 1-metilnicotinamida.

Como se describe anteriormente, las sales de fórmula I se administran conjuntamente con estatinas. El término "estatina," cuando se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, es sinónimo de los términos "inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril-1-coenzima A reductasa" e "inhibidor de HMG-CoA reductasa". Estos tres términos se usan de forma intercambiable en la técnica. Tal como sugieren los sinónimos, las estatinas son inhibidores

de 3-hidroxi- 3-metilglutaril coenzima A reductasa y, como tales, son eficaces para disminuir el nivel de colesterol en plasma sanguíneo. Las estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles para disminuir los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad en mamíferos, y en particular, en seres humanos.

5 Las estatinas adecuadas para su uso en las composiciones y combinaciones de la invención también se dan a conocer en la patente de EE. UU. n.º 4.681.893; 5.273.995; 5.356.896; 5.354.772; 5.686.104; 5.969.156; y 6.126.971. Ya que algunas estatinas pueden existir en una forma inactiva, tal como una lactona {por ejemplo, simvastatina}, la invención abarca el uso de la forma activa {por ejemplo, la forma b-hidroxiácida} de ellas. Véase Physicians Desk Reference, 54ª Ed. (2000) p. 1917-1920.

10 Las estatinas incluyen mevastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina o pentostatina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, profármaco, o su metabolito farmacológicamente activo.

Las estatinas preferidas son aquellos agentes que se han comercializado, los más preferidos son pravastatina {por ejemplo, Pravachol™}, fluvastatina, simvastatina {por ejemplo, Zocor™}, lovastatina {por ejemplo, Mevacor™}, atorvastatina o pitavastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 En algunas realizaciones, una sal de fórmula I y una estatina se incluyen en una composición individual, que se administra a un sujeto que tiene dislipidemia o aterosclerosis. En otras realizaciones, una sal de fórmula I y una estatina se administran por separado a un sujeto de este tipo. El primero y al menos un segundo compuesto se puede administrarse conjuntamente a un sujeto (es decir, al mismo tiempo) o bien administrarse secuencialmente (es decir, uno después del otro).

20 Una combinación de compuestos descritos en el presente documento pueden dar como resultado un incremento sinérgico en la eficacia frente a dislipidemia o aterosclerosis, relativo a la eficacia después de la administración de cada compuesto cuando se utiliza solo, o bien un incremento de este tipo puede ser aditivo. Las composiciones descritas en el presente documento incluyen normalmente dosificaciones menores de cada compuesto en una composición, evitando de este modo interacciones adversas entre los compuestos y/o efectos secundarios dañinos, tales como los  
25 que se han notificado para compuestos similares. Además, las cantidades normales de cada compuesto cuando se administran en combinación podría proporcionar una mayor eficacia en sujetos que no responden o responden mínimamente a cada compuesto cuando se usan solos.

30 Por ejemplo, las estatinas se han relacionado con algunos efectos secundarios, incluyendo mialgias, calambres musculares, miositis, miopatía, y otros problemas gastrointestinales. La administración de MNA en combinación con una estatina a un sujeto que lo necesita puede servir para contrarrestar los efectos secundarios no deseados relacionados con el uso de estatina.

35 Se puede calcular un efecto sinérgico, por ejemplo, usando procedimientos adecuados, tales como, por ejemplo, la ecuación Sigmoid-Emax (Holford, N. H. G. y Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)), la ecuación de aditividad de Loewe (Loewe, S. y Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)) y la ecuación de medio-efecto (Chou, T. C. y Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)). Cada ecuación mencionada anteriormente se puede aplicar a datos experimentales para generar un gráfico correspondiente para ayudar a evaluar los efectos de la combinación de fármacos. Los gráficos correspondientes relacionados con las ecuaciones mencionadas anteriormente son la curva concentración-efecto, la curva de isoblograma y la curva del índice de combinación, respectivamente.

40 La dosificación de sales de fórmula I para su administración puede estar en el intervalo de desde 1 ng a aproximadamente 10.000 mg, de aproximadamente 5 ng a aproximadamente 9.500 mg, de aproximadamente 10 ng a aproximadamente 9.000 mg, de aproximadamente 20 ng a aproximadamente 8.500 mg, de aproximadamente 30 ng a aproximadamente 7.500 mg, de aproximadamente 40 ng a aproximadamente 7.000 mg, de aproximadamente 50 ng a aproximadamente 6.500 mg, de aproximadamente 100 ng a aproximadamente 6.000 mg, de aproximadamente 200 ng  
45 a aproximadamente 5.500 mg, de aproximadamente 300 ng a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 400 ng a aproximadamente 4.500 mg, de aproximadamente 500 ng a aproximadamente 4.000 mg, de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 3.500 mg, de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 2.600 mg, de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 2.575 mg, de aproximadamente 30 µg a aproximadamente 2.550 mg, de aproximadamente 40 µg a aproximadamente 2.500 mg, de aproximadamente 50  
50 µg a aproximadamente 2.475 mg, de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 2.450 mg, de aproximadamente 200 µg a aproximadamente 2.425 mg, de aproximadamente 300 µg a aproximadamente 2.000, de aproximadamente 400 µg a aproximadamente 1.175 mg, de aproximadamente 500 µg a aproximadamente 1.150 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1.125 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.100 mg, de aproximadamente 1,25 mg a aproximadamente 1.075 mg, de aproximadamente 1,5 mg a aproximadamente 1.050 mg,  
55 de aproximadamente 2,0 mg a aproximadamente 1.025 mg, de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 3,0 mg a aproximadamente 975 mg, de aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 950 mg, de aproximadamente 4,0 mg a aproximadamente 925 mg, de aproximadamente 4,5 mg a aproximadamente 900 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 875 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 850 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 825 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 800 mg, de

aproximadamente 40 mg a aproximadamente 775 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 725 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 675 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 525 mg a aproximadamente 625 mg. La sal de fórmula I se administra en combinación con una estatina, en la que la estatina se administra en un intervalo descrito anteriormente.

En algunas realizaciones, la dosis de una sal de fórmula I está entre aproximadamente 0,0001 mg y aproximadamente 25 mg. En algunas realizaciones de la invención, una dosis de una sal de fórmula I usada en las composiciones descritas en el presente documento es menor de aproximadamente 100 mg, o menor de aproximadamente 80 mg, o menor de aproximadamente 60 mg, o menor de aproximadamente 50 mg, o menor de aproximadamente 30 mg, o menor de aproximadamente 20 mg, o menor de aproximadamente 10 mg, o menor de aproximadamente 5 mg, o menor de aproximadamente 2 mg, o menor de aproximadamente 0,5 mg. De forma similar, en algunas realizaciones, una dosis de un segundo compuesto (es decir, una estatina) como se describe en el presente documento es menor de aproximadamente 1000 mg, o menor de aproximadamente 800 mg, o menor de aproximadamente 600 mg, o menor de aproximadamente 500 mg, o menor de aproximadamente 400 mg, o menor de aproximadamente 300 mg, o menor de aproximadamente 200 mg, o menor de aproximadamente 100 mg, o menor de aproximadamente 50 mg, o menor de aproximadamente 40 mg, o menor de aproximadamente 30 mg, o menor de aproximadamente 25 mg, o menor de aproximadamente 20 mg, o menor de aproximadamente 15 mg, o menor de aproximadamente 10 mg, o menor de aproximadamente 5 mg, o menor de aproximadamente 2 mg, o menor de aproximadamente 1 mg, o menor de aproximadamente 0,5 mg.

## 20 Formulaciones para administración

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica envasada que comprende un recipiente que guarda una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de fórmula I en combinación con una estatina; e instrucciones de uso del compuesto para tratar, prevenir, o reducir uno o más síntomas de la dislipidemia o aterosclerosis en un sujeto.

El término "recipiente" incluye cualquier receptáculo para guardar la composición farmacéutica. Por ejemplo, en una realización, el recipiente es el envase que contiene la composición farmacéutica. En otras realizaciones, el recipiente no es el envase que contiene la composición farmacéutica, es decir, el recipiente es un receptáculo, tal como una caja o vial que contiene la composición farmacéutica envasada o la composición farmacéutica no envasada y las instrucciones de uso de la composición farmacéutica. Por otra parte, las técnicas de envasado son muy conocidas en la técnica. Se entenderá que las instrucciones para el uso de la composición farmacéutica pueden estar contenidas en el envase que contiene la composición farmacéutica, y como tales las instrucciones constituyen una relación funcional mayor para el producto envasado. Sin embargo, debe entenderse que las instrucciones pueden contener información correspondiente a la capacidad de los compuestos para realizar su función prevista, por ejemplo, tratar, prevenir, reducir la dislipidemia o aterosclerosis en un sujeto.

El lenguaje "cantidad terapéuticamente eficaz" describe la cantidad de la sal de fórmula I de la invención que es eficaz para tratar la dislipidemia o aterosclerosis en un sujeto.

El lenguaje "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye materiales, una composición o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como una carga líquida sólida, diluyente, excipientes, disolvente o material encapsulante, implicados en el traslado o transporte de un compuesto(s) de la presente invención dentro de o al sujeto de modo que pueda desempeñar su función prevista. Normalmente, estos compuestos son trasladados o transportados desde un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la formulación y no dañino para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; goma de tragacanto; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como acetato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponación, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógeno, solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de tampón fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye también cualquiera y todos de agentes de recubrimiento, antibacterianos y antifúngicos, y agentes retardantes de la absorción, y similares que sean compatibles con la actividad del compuesto, y sean fisiológicamente aceptables para el sujeto. En las composiciones también se pueden incorporar compuestos activos complementarios.

El vehículo puede ser un medio disolvente o de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y por el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede lograr por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por

ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, o polialcoholes tales como manitol y sorbitol, en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede llevar a cabo incluyendo en las composiciones un agente que retarda la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina. En una realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable no es DMSO solo.

Los compuestos para el uso en la invención se pueden formular para su administración por cualquier vía adecuada, tal como, administración por vía oral o parenteral, por ejemplo, transdérmica, transmucosa (por ejemplo, sublingual, lingual, (trans) bucal, (trans) uretral, vaginal (por ejemplo, trans- y perivaginal), (intranasal y (trans) rectal), intravesical, intrapulmonar, intraduodenal, intratecal, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intraarterial, intravenosa, intrabronquial, inhalación y tópica. Las composiciones y las formas de dosificación adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, cápsulas de gel, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, jarabes, gránulos, perlas, parches transdérmicos, geles, polvos, gránulos, magmas, pastillas, cremas, pastas, apósitos, lociones, discos, supositorios, pulverizaciones líquidas para administración nasal u oral, formulaciones en polvo seco o aerosolizadas para inhalación, composiciones y formulaciones para administración intravesical y similares. Debe entenderse que las formulaciones y composiciones que serían útiles en la presente invención no se limitan a las formulaciones y composición particulares que se describen en el presente documento.

#### **Administración oral**

Por ejemplo, para administración oral, los compuestos pueden estar en forma de comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de unión (por ejemplo, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa) ; cargas (por ejemplo, almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio) ; lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice) ; disgregantes (por ejemplo, glicolato sódico de almidón) o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Si se desea, se pueden recubrir los comprimidos usando procedimientos adecuados y materiales de recubrimiento tales como sistemas de recubrimiento de película OP ADR Y™ disponible de Colorcon, West Point, Pa. (por ejemplo, tipo OPADRY™ OY, tipo OY-C, tipo OY-P entérico orgánico, tipo OY-A entérico acuoso, tipo OY-PM y OPADRY™ white, 32K1 8400). La preparación líquida para administración oral puede estar en forma de soluciones, jarabes o suspensiones. Las preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agente emulsionante (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres grasos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

#### **Administración parenteral**

Para administración parenteral, los compuestos para su uso en la invención se pueden formular para inyección o infusión, por ejemplo, inyección o infusión intravenosa, intramuscular o subcutánea, o para administración una dosis en bolo y/o infusión continua. Se pueden usar suspensiones, soluciones o emulsiones en un vehículo aceitoso o acuoso, que contiene opcionalmente otros agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o de dispersión.

#### **Administración transmucosa**

La administración transmucosa se lleva a cabo usando cualquier tipo de formulación o unidad de dosificación adecuada para aplicación al tejido mucoso. Por ejemplo, el agente activo seleccionado se puede administrar a la mucosa bucal o en un comprimido o parche adhesivo, administrado por vía sublingual colocando una forma de dosificación sólida bajo la lengua, administrado por vía lingual colocando una forma de dosificación sólida sobre la lengua, administrado por vía nasal como gotitas o una pulverización nasal, administrado por inhalación de una formulación en aerosol, una formulación líquida no en aerosol, o un polvo seco, colocado dentro o cerca del recto (formulaciones "transrectales"), o administrado a la uretra, como un supositorio, pomada o similares.

#### **Administración transrectal**

Las formas de dosificación transrectal pueden incluir supositorios rectales, cremas, pomadas, cualquier formulación líquida (enemas). El supositorio, crema, pomada o formulación líquida para una administración transrectal comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo seleccionado y uno o más vehículos no tóxicos convencionales para la administración de fármaco transrectal. Las formas de dosificación transrectal de la presente invención se pueden fabricar usando procedimientos convencionales. La unidad de dosificación transrectal se puede fabricar para que se disgregue rápidamente o en un período de varias horas. El período de tiempo para la disgregación completa puede estar en el intervalo de desde aproximadamente 10 minutos hasta aproximadamente 6 horas, por ejemplo, menos de aproximadamente 3 horas.

#### **Administración intranasal o por inhalación**

Los agentes activos también se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación. En general, las composiciones



para la administración intranasal son formulaciones líquidas para su administración como un pulverizador o en forma de gotas, aunque se pueden usar formulaciones en polvo para su administración intranasal, por ejemplo, insuflaciones, geles nasales, cremas, pastas o pomadas u otras formulaciones adecuadas. Para formulaciones líquidas, el agente activo se puede formular en una solución, por ejemplo, agua o solución salina isotónica, tamponadas o sin tamponar, o como una suspensión. En determinadas realizaciones, estas soluciones o suspensiones son isotónicas con relación a secreciones nasales y de aproximadamente el mismo pH, variando, por ejemplo, desde aproximadamente pH 4,0 hasta aproximadamente pH 7,4 o, desde aproximadamente pH 6,0 hasta aproximadamente PH 7,0. Los tampones deben ser fisiológicamente compatibles y deben incluir, por ejemplo, tampones de fosfato. Además, están disponibles en la técnica diversos dispositivos para la generación de gotas, gotitas y pulverizadores, incluyendo goteros, frascos comprimibles, y dispensadores de bomba intranasales en polvo de forma manual y eléctrica. El agente activo que contiene vehículos intranasales también puede incluir geles nasales, cremas, pastas o pomadas con una viscosidad de, por ejemplo, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 6500 cps (1cP = 1 mPa·s), o mayor, dependiendo del contacto sostenido deseado con las superficies de la mucosa nasal. Estas formulaciones viscosas de vehículo pueden estar basadas, por ejemplo, en alquilcelulosas y/u otros vehículos biocompatibles de viscosidad alta muy conocidos en la técnica (véase por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra). También se pueden incluir otros componentes, tales como conservantes, colorantes, lubricantes o aceites minerales o vegetales viscosos, perfumes, extractos de plantas naturales o sintéticos tales como aceites aromáticos, y humectantes y potenciadores de viscosidad tales como, por ejemplo, glicerol, para proporcionar viscosidad adicional, retención de humedad y una textura y un olor agradables para la formulación. Las formulaciones para inhalación se pueden preparar como un aerosol, un aerosol en solución en el que el agente activo se solubiliza en un vehículo (por ejemplo, propulsor) o bien un aerosol en dispersión, en el que el agente activo se suspende o se dispersa a través de un vehículo y un disolvente opcional. Las formulaciones no de aerosol para inhalación pueden adoptar la forma de un líquido, normalmente una suspensión acuosa, aunque también se pueden usar soluciones acuosas. En este caso, normalmente el vehículo es una solución de cloruro de sodio que tiene una concentración tal que la formulación es isotónica con relación al fluido corporal normal. Además de los vehículos, las formulaciones líquidas pueden contener agua y/o excipientes incluyendo un conservante antimicrobiano (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorobutanol, alcohol feniletílico, timerosal y combinaciones de los mismos), un agente de tamponación (por ejemplo, ácidos cítrico, metafosfato de potasio, fosfato de potasio, acetato de sodio, citrato de sodio y combinaciones de los mismos), un tensioactivo (p. ej., polisorbato 80, laurilsulfato de sodio, monopalmitato de sorbitán y combinaciones de los mismos) y/o un agente de suspensión (por ejemplo, agar, bentonita, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, goma de tragacanto, veegum y combinaciones de los mismos). Las formulaciones no de aerosol para inhalación también pueden comprender formulaciones en polvo, en particular insuflaciones en las que el polvo tiene un tamaño de partícula promedio de desde aproximadamente 0,1 µm hasta aproximadamente 50 µm, por ejemplo, desde aproximadamente 1 µm hasta aproximadamente 25 µm.

### 35 **Formulación tópica**

Las formulaciones tópicas pueden estar en cualquier forma adecuada para su aplicación en la superficie corporal, y pueden comprender, por ejemplo, una pomada, crema, gel, loción, solución, pasta o similares, y/o se pueden preparar de modo que contengan liposomas, micelas y/o microesferas. En determinadas realizaciones, las formulaciones tópicas del presente documento son pomadas, cremas y geles.

### 40 **Administración transdérmica**

Los compuestos de la invención también se pueden administrar a través de la piel o del tejido mucoso usando sistemas de administración transdérmica de fármaco convencionales, en los que el agente está contenido dentro de una estructura laminada (normalmente denominada "parche" transdérmico) que sirve como dispositivo de administración de fármaco para fijar a la piel. La administración transdérmica de fármaco puede implicar la difusión pasiva o se puede facilitar usando electrotransporte, por ejemplo, iontoforesis. En un "parche" transdérmico típico, la composición de fármaco está contenida en una capa, o "depósito", subyacente a una capa de barrera superior. La estructura laminada puede contener un único depósito, o puede contener varios depósitos. En un tipo de parche, denominado sistema "monolítico", el depósito se compone de una matriz polimérica de un material adhesivo de contacto farmacéuticamente aceptable que sirve para fijar el sistema a la piel durante la administración del fármaco. Los ejemplos de materiales adhesivos de contacto con la piel incluyen, pero no se limitan a, polietilenos, los polisiloxanos, poliisobutilenos, poliácridatos, poliuretanos, y similares. De forma alternativa, los depósitos que contienen fármaco y el adhesivo de contacto con la piel están separados y en capas diferentes, con el adhesivo subyacente al depósito que, en este caso, puede ser una matriz polimérica como se describe anteriormente o bien puede ser un depósito líquido o de hidrogel, o bien puede adoptar otra forma.

### 55 **Otras formas de administración**

Otras formas de dosificación de esta invención incluyen formas de dosificación como se describen en la patente de los EE. UU. N.º 6.340.473, la patente de los EE. UU. N.º 6.488.962, la patente de los EE. UU. N.º 6.451.808, la patente de los EE. UU. N.º 5.972.389, la patente de los EE. UU. N.º 5.582.837 y la patente de los EE. UU. N.º 5.007.790. Formas de dosificación adicionales de esta invención también incluyen formas de dosificación como se describen en la solicitud de patente de los EE. UU. con N.º de serie 20030147952, la solicitud de patente de los EE. UU. con N.º de

serie 20030104062, la solicitud de patente de los EE. UU. con N.º de serie 20030104053, la solicitud de patente de los EE. UU. con N.º de serie 20030044466, la solicitud de patente de los EE. UU. con N.º de serie 20030039688 y la solicitud de patente de los EE. UU. con N.º de serie 20020051820. Formas de dosificación adicionales de esta invención también incluyen formas de dosificación como se describen en la solicitud de patente PCT WO 03/35041, la solicitud de patente PCT WO 03/35040, la solicitud de patente PCT WO 03/35029, la solicitud de patente PCT WO 0/335177, la solicitud de patente PCT WO 03/35039, la solicitud de patente PCT WO 02/96404, la solicitud de patente PCT WO 02/32416, la solicitud de patente PCT WO 01/97783, la solicitud de patente PCT WO 01/56544, la solicitud de patente PCT WO 01/32217, la solicitud de patente PCT WO 98/55107, la solicitud de patente PCT WO 98/11879, la solicitud de patente PCT WO 97/47285, la solicitud de patente PCT WO 93/18755, y la solicitud de patente PCT WO 90/11757.

### **Formulaciones de liberación controlada y sistemas de administración**

En determinadas realizaciones, las formulaciones de la presente invención puede ser, pero no se limitan a, formulaciones a corto plazo, de rápida neutralización, así como controlada, por ejemplo, de liberación sostenida, liberación retardada y liberación pulsada.

El término liberación sostenida se usa en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármaco que proporciona liberación gradual de un fármaco durante un periodo de tiempo prolongado, y que puede, aunque no necesariamente, dar como resultado niveles sanguíneos sustancialmente constantes de un fármaco durante un periodo de tiempo prolongado. El período de tiempo puede ser de hasta un mes o más y debe ser una liberación que sea más larga que la misma cantidad de agente administrado en forma de bolo.

Para la liberación mantenida, los compuestos se pueden formular con materiales de poliméricos o hidrófobos adecuados que proporcionen propiedades de liberación sostenida a los compuestos. Como tales, los compuestos para su uso en el procedimiento de la invención se pueden administrar en forma de micropartículas, por ejemplo, por inyección o en forma de obleas o discos por implantación.

En una realización preferida de la invención, las sales de fórmula I, se administran a un sujeto en combinación con una estatina, usando una formulación de liberación sostenida. El término liberación retardada se usa en el presente documento en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármaco que proporciona una liberación inicial del fármaco después de algún retraso tras la administración del fármaco y que puede, aunque no necesariamente, incluir un retraso de desde aproximadamente 10 minutos hasta aproximadamente 12 horas.

El término liberación pulsada se usa en el presente documento en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármacos que proporciona liberación del fármaco de un modo tal como para producir perfiles plasmáticos pulsados del fármaco después de la administración del fármaco.

El término liberación inmediata se usa en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármaco que proporciona la liberación del fármaco inmediatamente después de la administración del fármaco. Como se usa en el presente documento, a corto plazo se refiere a cualquier período de tiempo hasta e incluyendo aproximadamente 8 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 20 minutos o aproximadamente 10 minutos después de la administración del fármaco.

Como se usa en el presente documento, de neutralización rápida se refiere a cualquier período de tiempo hasta e incluyendo aproximadamente 8 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 20 minutos o aproximadamente 10 minutos después de la administración del fármaco.

### **Dosificación**

La cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto usado en la presente invención dependerá de la edad, sexo y peso del paciente, el actual estado médico del paciente y la naturaleza de las anomalías de lipoproteínas que se van a tratar. El experto podrá determinar las dosificaciones apropiadas dependiendo de estos y otros factores.

Una dosis adecuada de un compuesto usado en la presente invención pueden estar en el intervalo de desde aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 500 mg por día, tal como de desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 100 mg, por ejemplo, de desde aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 50 mg, tal como de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 25 mg por día. La dosis se puede administrar en una dosificación única o en dosificaciones múltiple, por ejemplo desde 1 hasta 4 o más veces por día. Cuando se usan dosificaciones múltiples, la cantidad de cada dosificación puede ser igual o diferente. Por ejemplo, una dosis de 1 mg por día se puede administrar como dos dosis de 0,5 mg, aproximadamente con un intervalo de 12 horas entre dosis.

Se entiende que la cantidad de compuesto dosificado por día se puede administrar cada día, en días alternos, cada 2 días, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, etcétera. Por ejemplo, con una administración cada dos días, se puede

iniciar con una dosis de 5 mg al día un lunes con una primera dosis posterior de 5 mg al día administrada el miércoles, una segunda dosis posterior de 5 mg al día administrada el viernes, etcétera.

5 Los compuestos para su uso en la invención se pueden formular en forma de dosificación unitaria. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificación unitaria en pacientes sometidos a tratamiento, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, opcionalmente en asociación con un vehículo farmacéutico adecuado. La forma de dosificación unitaria puede ser para una única dosis diaria o una de múltiples dosis diarias {por ejemplo, aproximadamente de 1 a 4 o más veces al día). Cuando se usan múltiples dosis diarias, la forma de dosificación unitaria puede ser igual o diferente para cada dosis.

#### 10 **Ejemplificación de la invención**

La invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos, que no se deben interpretar como limitación adicional. Para los experimentos descritos en el presente documento, MNS se refiere a cloruro de 1-metilnicotinamida.

##### **Ejemplo 1: Efecto anti-aterogénico de MNA después de un uso a corto plazo**

15 Se investigó el efecto anti-aterogénico de MNA en 20 pacientes dislipidémicos y cardiológicos. Los criterios de participación fueron: nivel alto de TG (~250 mg/dl) y/o de nivel alto de colesterol total (TC) ( $\geq 200$  mg/dl). La edad promedio de los pacientes fue de 57,5 (intervalo de 37-81 años). Los pacientes participantes se dividieron en dos grupos: pacientes dislipidémicos (4 pacientes) y pacientes dislipidémicos después de fallo coronario agudo (infarto de miocardio) (12 pacientes). Los pacientes se trataron con MNA durante 2 semanas. El MNA se administró por vía oral, tres veces al día, una cápsula (30 mg de MNA) después de la comida. Los 16 pacientes han terminado el examen  
20 clínico.

Los niveles plasmáticos de TC, TG, y HDL se midieron en el valor basal y después de 2 semanas de tratamiento. El nivel de LDL se midió en los casos en los que fue posible (debido a un nivel de TG alto).

25 Se ha encontrado que el MNA redujo los niveles de TC (248 frente a 212 mg/dl) (-14,50 %) y TG (409 frente a 216 mg/dl) (-47,2 %) entre las medidas de nivel basal y de 2 semanas. Se observó el incremento sustancial de HDL después de 2 semanas de tratamiento en un grupo de pacientes dislipidémicos. No se observó el incremento del HDL después de 2 semanas de tratamiento en un grupo de pacientes dislipidémicos después del fallo coronario agudo (infarto de miocardio). Se observó la reducción significativa de la proporción TG/HDL (9,60 frente a 5,25).

Los resultados de este estudio se muestran en las tablas I y II. Los pacientes n.º 1-4 fueron dislipidémicos. Los pacientes n.º 5-16 fueron pacientes dislipidémicos después del fallo coronario agudo (infarto de miocardio).

30

Tabla 1

N.º de paciente	Sexo	Edad	TG			Colesterol total			LDL			HDL		
			visita 1 [mg/dl]	visita 2 [mg/dl]	%	visita 1 [mg/dl]	visita 2 [mg/dl]	%	visita 1 [mg/dl]	visita 2 [mg/dl]	%	visita 1 [mg/dl]	visita 2 [mg/dl]	%
1.	F	53	206	200	-2,91 %	301	280	-6,98 %	-	-	-	51	67	31,37 %
2.	F	64	381	213	-44,09 %	183	188	2,73 %	-	-	-	33	45	36,36 %
3.	F	81	590	160	-72,88 %	293	243	-17,06 %	-	-	-	42	72	71,43 %
4.	M	48	269	222	-17,47 %	243	231	-4,94 %	-	-	-	49	42	-14,29 %
5.	M	66	323	243	-24,77 %	237	251	5,91 %	137	162	18,25 %	36	40	11,11 %
6.	M	531	488	239	-51,02 %	274	260	-5,11 %	138	171	23,91 %	38	41	7,89 %
7.	M	37	387	175	-54,78 %	192	208	8,33 %	55	114	107,27 %	60	59	-1,67 %
8.	F	54	409	209	-48,90 %	253	155	-38,74 %	138	82	-40,58 %	34	31	-8,82 %
9.	M	53	478	208	-56,49 %	232	130	-43,97 %	-	-	-	55	41	-25,45 %
10.	F	76	350	181	-48,29 %	245	203	-17,14 %	120	121	0,83 %	55	45	-18,18 %
11.	F	78	301	185	-38,54 %	257	194	-24,51 %	146	111	-23,97 %	50	46	-8,00 %
12.	M	42	305	207	-32,13 %	231	159	-31,17 %	126	81	-35,71 %	44	37	-15,91 %
13.	F	56	461	339	-26,46 %	264	253	-4,17 %	130	149	14,62 %	42	36	-14,29 %
14.	M	50	547	240	-56,12 %	310	271	-12,58 %	100	178	78,00 %	41	45	9,76 %
15.	M	48	305	259	-15,08 %	221	229	3,62 %	131	148	12,98 %	29	29	0,00 %
16.	M	61	752	181	-75,93 %	242	146	-39,67 %	-	-	-	49	38	-22,45 %
Valor medio		67,60	409,50	216,31	-47,18 %	248,63	212,56	-14,50 %	122,10	131,70	7,86 %	44,25	44,63	0,85 %
Desviación estándar		12,69	138,90	42,84		35,15	47,15		26,77	35,07		8,93	11,89	

Tabla II

N.º de paciente	Sexo	Edad	TG			TG/HDL			Ácido úrico			Glucosa		
			visita 1 [mg/dl]	visita 2 [mg/dl]	%	visita 1 [mg/dl]	visita 2 [mg/dl]	%	visita 1 [mg/dl]	visita 2 [mg/dl]	%	visita 1 [mg/dl]	visita 2 [mg/dl]	%
1.	F	53	206	200	-2,91 %	4,04	2,99	-26,10 %	5,26	5,31	0,95 %	82	89	8,54 %
2.	F	64	381	213	-44,09 %	11,55	4,73	-59,00 %	5,4	5,26	-2,59 %	143	128	-10,49 %
3.	F	81	590	160	-72,88 %	14,05	2,22	-84,18 %	5,9	5,8	-1,69 %	98	97	-1,02 %
4.	M	48	269	222	-17,47 %	5,49	5,29	-3,72 %	6,01	7,33	21,96 %	106	111	4,72 %
5.	M	66	323	243	-24,77 %	8,97	6,08	-32,29 %	-	-	-	-	-	-
6.	M	53	488	239	-51,02 %	12,84	5,83	-54,61 %	8,6	-	-	167	152	-8,98 %
7.	M	37	387	175	-54,78 %	6,45	2,97	-54,01 %	-	7,2	-16,28 %	79	81	2,53 %
8.	F	54	409	209	-48,90 %	12,03	6,74	-43,95 %	4,3	4,4	2,33 %	83	89	7,23 %
9.	M	53	478	208	-56,49 %	8,69	5,07	-41,63 %	14,5	8,9	-38,62 %	121	90	-25,62 %
10.	F	76	350	181	-48,29 %	6,36	4,02	-36,79 %	-	-	-	96	101	5,21 %
11.	F	78	301	185	-38,54 %	6,02	4,02	-33,19 %	7	9,6	37,14 %	110	129	17,27 %
12.	M	42	305	207	-32,13 %	6,93	5,59	-19,29 %	6,2	6,6	6,45 %	119	96	-19,33 %
13.	F	56	461	339	-26,46 %	10,98	9,42	-14,21 %	-	-	-	82	82	0,00 %
14.	M	50	547	240	-56,12 %	13,34	5,33	-60,02 %	-	-	-	88	96	9,09 %

(continuación)

N.º de paciente	Sexo	Edad	TG			TG/HDL			Acido úrico			Glucosa		
			visita 1 [mg/dl]	visita 2 [mg/dl]	%	visita 1 [mg/dl]	visita 2 [mg/dl]	%	visita 1 [mg/dl]	visita 2 [mg/dl]	%	visita 1 [mg/dl]	visita 2 [mg/dl]	%
15.	M	48	305	259	-15,08 %	10,52	8,93	-15,08 %	5,7	5,7	0,00 %	95	113	18,95 %
16.	M	61	752	181	-75,93 %	15,35	4,76	-68,96 %	6,9	5,3	-23,19 %	85	-	-
Valor medio		57,50	409,50	216,31	-47,18 %	9,60	5,25	-45,32 %						
Desviación estándar		12,69	138,90	42,84		3,46	1,96							

**Ejemplo 2: Efecto anti-aterogénico de MNA después de un uso a largo plazo**

Se investigó el efecto anti-aterogénico de MNA en 2 pacientes dislipidémicos. Los criterios de inclusión fueron: nivel alto de TG ( $\geq 250$  mg/dl) y/o de nivel alto de TC ( $\geq 200$  mg/dl). Los pacientes se trataron con MNA durante 13 meses. La MNA se administró por vía oral, dos veces al día (50 mg de MNA) después de la comida.

- 5 Los niveles plasmáticos de TC, TG, y HDL se midieron en el valor basal y durante el tratamiento. El nivel de LDL se midió en los casos en los que fue posible (debido a un nivel de TG alto).

Se ha encontrado que MNA redujo significativamente los niveles de TC y TG en estos pacientes. Se observó un incremento de los niveles de HDL después de sólo unos pocos meses de tratamiento. Además, se observó la reducción de la proporción TG/HDL. Los resultados de este estudio se muestran en las tablas III-VI.

**Tabla III**

Paciente 1, hombre, 58 años				
Tiempo [meses]	TG		Colesterol total	
	[mg/dl]	%	[mg/dl]	%
0	964		298	
1,5	218	-77,39 %	153	-48,66 %
6	255	-73,55 %	177	-40,60 %
12	315	-67,32 %	229	-23,15 %

10

**Tabla IV**

Paciente 1, hombre, 58 años						
Tiempo [meses]	LDL		HDL		TGIHDL	
	[mg/dl]	%	[mg/dl]	%	[mg/dl]	%
0	nm		30,7		31,40	
1,5	81,4		28,0	-8,79 %	7,79	-75,21 %
6	87,0		38,6	25,73 %	6,61	-78,96 %
12	118,0		48,1	56,68 %	6,55	-79,14 %

**Tabla V**

Paciente 2, hombre, 57 años				
Tiempo [meses]	TG		Colesterol total	
	[mg/dl]	%	[mg/dl]	%
0	302		365	
7	269	-10,93 %	261	-28,49 %
13	160	-47,02 %	210	-42,47 %

Tabla VI

Paciente 2, hombre, 57 años						
Tiempo [meses]	LDL		HDL		TG/HDL	
	[mg/dl]	%	[mg/dl]	%	[mg/dl]	%
0	273,0		44,0		6,86	
7	128,0	-53,11 %	79,0	79,55 %	3,41	-50,39 %
13	106,8	-60,88 %	70,8	60,91 %	2,26	-67,07 %

**Ejemplo 3: Efecto anti-aterogénico de MNA después una única administración**

5 También se investigó el efecto anti-aterogénico de MNA después de una única administración en 2 pacientes dislipidémicos. El paciente se trató con 100 mg de MNA. Los niveles plasmáticos de TC, TG, y HDL se midieron en el valor basal y después de 1 y 3 horas. Los niveles de LDL no se midieron debido al nivel de TG alto. Se ha encontrado que MNA redujo los niveles de TG (596 frente a 479 mg/dl) entre las medidas de nivel basal y después de la administración. Se observó el incremento del HDL (24,8 frente a 29,0 mg/dl) después de la administración. Se observó la reducción significativa de la proporción TG/HDL (24,0 frente a 16,5).

Los resultados se muestran en la tabla VII.

Tabla VII

hombre, 45 años								
Tiempo [h]	TG		Colesterol total		HDL		TG/HDL	
	[mg/dl]	%	[mg/dl]	%	[mg/dl]	%	[mg/dl]	%
0	596		186		24,8		24,03	
1	566	-5,03 %	188	1,08 %	25,5	2,82 %	22,20	-7,64 %
3	479	-19,63 %	195	4,84 %	29,0	16,94 %	16,52	-31,27 %

**Ejemplo 4: Eficacia de MNA en el modelo de rata de hipertrigliceridemia**

15 Las ratas alimentadas con una dieta alta en fructosa desarrollan hipertrigliceridemia, resistencia a insulina y un grado medio de anomalías de hipertensión que imitan el síndrome metabólico de los seres humanos (Boehm y Claudi-Boehm, Scand J Clin Invest Lab Supl. 2005; 240:3-13). Para demostrar el efecto de 1-metilnicotinamida en un modelo animal de hipertrigliceridemia, se dividieron al azar ratas Wistar en tres grupos (véase Bartus et al., Pharmacol Rep. 2005; 57 Supl: 127-37). Se alimentó un grupo con una dieta de control (AIN93 basal) durante 8 semanas, se alimentó el segundo con una dieta AIN93 complementada con un 60 % de fructosa durante 8 semanas, y se alimentó el tercero con una dieta AIN93 complementada con un 60 % de fructosa que se trató adicionalmente con 100 mg/kg de MNA durante las últimas 4 semanas (después de que se desarrollara totalmente la hipertrigliceridemia) y se administró agua de bebida. Al final de los experimentos se anestesiaron las ratas y se extrajo y se anticoaguló la sangre. Se midió el nivel de triglicéridos en plasma por una técnica espectrofotométrica estándar usando kits comercialmente disponibles. Después se repitió el experimento con 10 mg/kg de MNA, con lo que se obtuvo resultados similares.

Los resultados de este experimento, como se muestra en la figura 1, demuestran que 1-metilnicotinamida reduce los niveles de triglicéridos en ratas alimentadas con una dieta hipertrigliceridémica.

**Ejemplo 5: Eficacia de MNA en el modelo de ratones de ateroprotección**

25 Los modelos de animales dirigidos a genes de aterosclerosis, tales como ratones con inactivación doble de receptor apoE y LDL (Ishi-bashi et al., Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 4431-4435; Bonthu et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 2333-2340) representan un modelo único de aterogénesis.

**Procedimientos****Animales**

30 Se usaron ratones apoE/LDLR<sup>-/-</sup> hembra sobre precedentes C57BL/6J para los experimentos. Se llevaron a cabo los



experimentos de acuerdo con las Directrices para el Cuidado y Tratamiento de Animales de las Comunidades Europeas y se aprobaron por el Comité de Ética Animal Local. Se alimentaron ratones apoE/LDLR<sup>-/-</sup> con pienso estándar. Se proporcionó MNA durante 2 meses (100 mg/kg, ratones apoE/LDLR<sup>-/-</sup> de 4-6 meses) y se compararon los efectos de MNA con los ratones tratados con placebo. En cada grupo de ratones (control y MNA) n = 5.

#### 5 Cuantificación de la aterosclerosis

Se determinó el desarrollo de la aterosclerosis por análisis con sección transversal (origen de la aorta), frontal (toda la aorta) y se cuantificó semiautomáticamente, tal como se describe anteriormente (Jawien et al. Eur J Clin Invest; 2006; 36:141-6). En resumen, se lavaron el corazón y toda la aorta con solución salina tamponada con fosfato, después, se retiraron el corazón y toda la aorta. Se incluyeron el corazón y la aorta ascendente en compuesto OCT y se ultracongelaron. Se cortaron criosecciones de diez micrómetros de grosor y después de su fijación en un 4 % de paraformaldehído se tiñeron con hematoxilina de Meyer y aceite rojo-O y se midió la zona de lesión semiautomáticamente en cada portaobjetos usando el programa informático LSM Imagen Browser.

Los resultados de este experimento, tal como se muestra en la figura 2, demuestran que 1-metilnicotinamida ralentiza la progresión de la aterosclerosis en ratones apoE/LDLR<sup>-/-</sup>.

#### 15 **Ejemplo 6: Seguridad de la administración conjunta de MNA con estatinas**

Para el estudio se seleccionó un grupo de 10 pacientes (4 mujeres y 6 hombres, edades 38-79) en tratamiento permanente con simvastatina (10-20 mg/día). Además de simvastatina, cada paciente recibió MNA en una dosis diaria de 90 mg/día durante seis semanas. Se monitorizaron los parámetros de química clínica durante las tres visitas al médico: dos semanas antes, justo antes y seis semanas después de la administración de MNA. En base al examen de los pacientes, no se observaron efectos negativos como consecuencia de la administración conjunta de MNA junto con simvastatina. También, los parámetros de química clínica, en particular enzimas hepáticas AST y ALT, creatinina, urea, glucosa y homocisteína, no cambiaron dentro de la precisión de las mediciones.

Este estudio demuestra que la administración conjunta de MNA con estatinas no da como resultado ningún efecto sinérgico adverso.

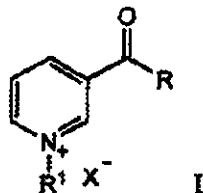
#### 25 **Ejemplo 7: Uso de MNA a largo plazo en la corrección del perfil de lipoproteínas en pacientes en tratamiento permanente con estatinas**

Para el estudio se seleccionó un grupo de 8 pacientes (5 mujeres y 3 hombres, edades 59-85) en tratamiento permanente con simvastatina o atorvastatina (10-20 mg/día). Se administró conjuntamente MNA en una dosis diaria de 90 -180 mg durante un periodo de 3 a 42 meses. Se monitorizaron los niveles de lipoproteína para cada paciente en cada de 1 a 3 meses. En general, la administración conjunta a largo plazo de MNA dio como resultado la reducción del nivel de triglicéridos (TG). Los cambios variaron de un paciente a otro dentro de un límite de un -5 % a un -42 %. Los cambios apropiados en LDL estuvieron dentro de un -12 % a un +17 % y en HDL dentro de un -6 % a un +37 %. Se observó un incremento particularmente notable en HDL en pacientes con un nivel bajo de HDL de partida (< 40 mg/dl).

Este ejemplo demuestra que una administración conjunta a largo plazo de MNA con estatinas da como resultado una disminución de TG y un incremento de HDL. Ninguno de los pacientes ni de los médicos implicados en este estudio ha declarado ningún efecto secundario negativo del uso de estatinas, que pudiera estar asociado con la administración conjunta de MNA.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una estatina y una sal de 1-metilnicotinamida de fórmula I:



en la que R representa NH<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> representa metilo; y X<sup>-</sup> es un contra-anión fisiológicamente adecuado.

- 5 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que la sal es cloruro, benzoato, salicilato, acetato, citrato o lactato.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que la sal de fórmula I es cloruro de 1-metilnicotinamida.
- 10 4. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 2, en la que la estatina es mevastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina o pentostatina, o una sal, solvato, clatrato, polimorfo, profármaco, o su metabolito farmacológicamente activo.
5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, junto con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición farmacéutica está en forma de comprimido.
7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición farmacéutica está en forma de cápsula.
8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición farmacéutica está en forma de liberación controlada o liberación sostenida.
- 20 9. Una combinación que comprende una estatina y una sal de 1-metilnicotinamida de fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en terapia.
10. La combinación de la reivindicación 9 para uso en el tratamiento de dislipidemia o aterosclerosis.
11. Uso de una combinación que comprende una estatina y una sal de 1-metilnicotinamida de fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para preparar una composición farmacéutica para tratar dislipidemia o aterosclerosis.
- 25 12. La combinación o el uso de las reivindicaciones 10 a 11, en el que la estatina y la sal de fórmula I se administran conjuntamente al sujeto.
13. La combinación o el uso de las reivindicaciones 10 a 11, en el que la estatina y la sal de fórmula I se administran secuencialmente al sujeto.
- 30 14. La combinación o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que la dislipidemia es un nivel de HDL bajo, un nivel de LDL alto, nivel de triglicéridos alto o colesterol total alto, o cualquier combinación de los mismos.
15. La combinación o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en el que la dislipidemia está asociada con aterosclerosis.

MNA (10, 100 mg/kg) disminuye los niveles de triglicéridos en ratas alimentadas con una dieta hipertriglicéridémica (60% de fructosa)

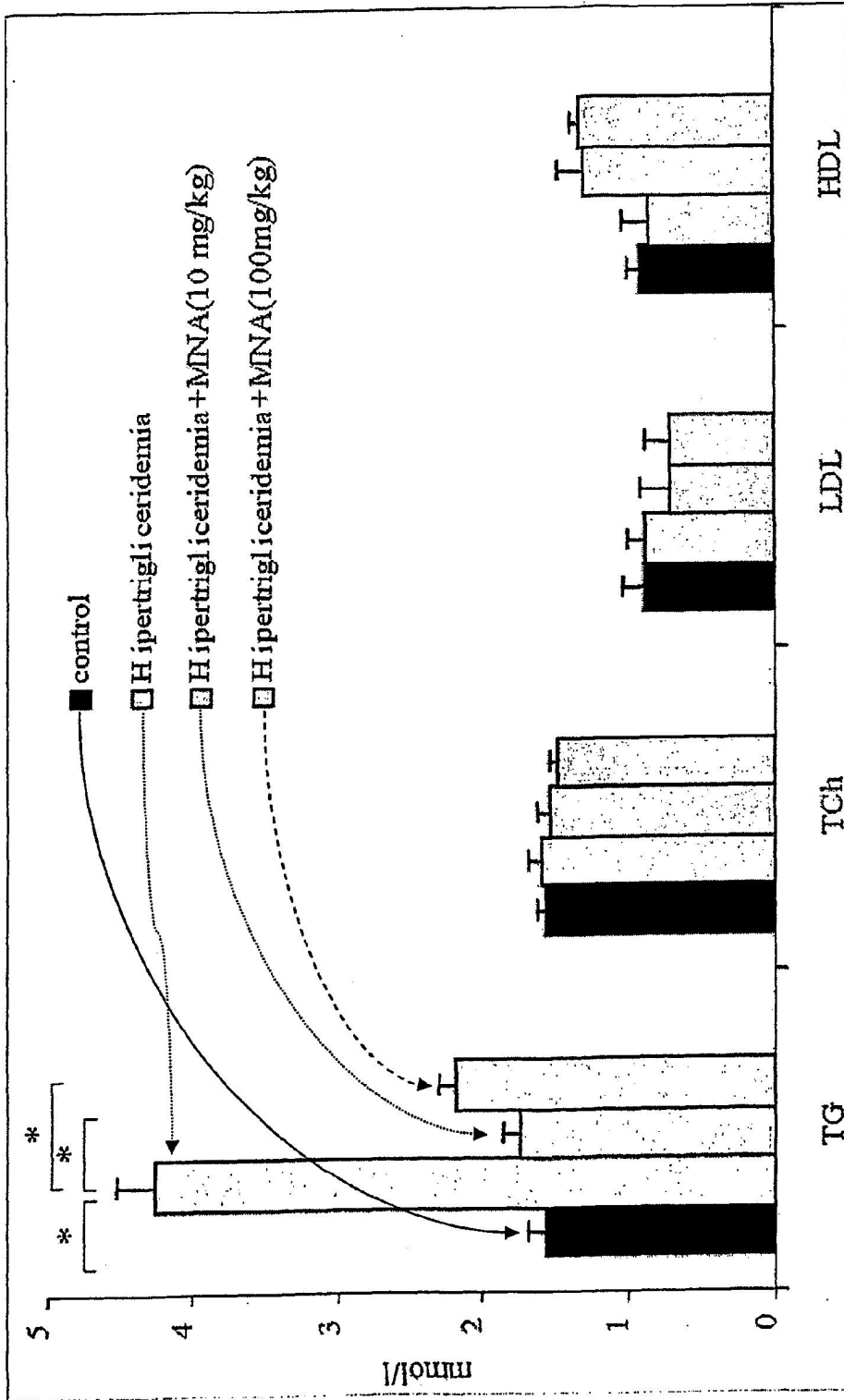


Fig. 1

Efecto de MNA en la progresión de aterosclerosis en ratones ApoE/LDLR<sup>-/-</sup>

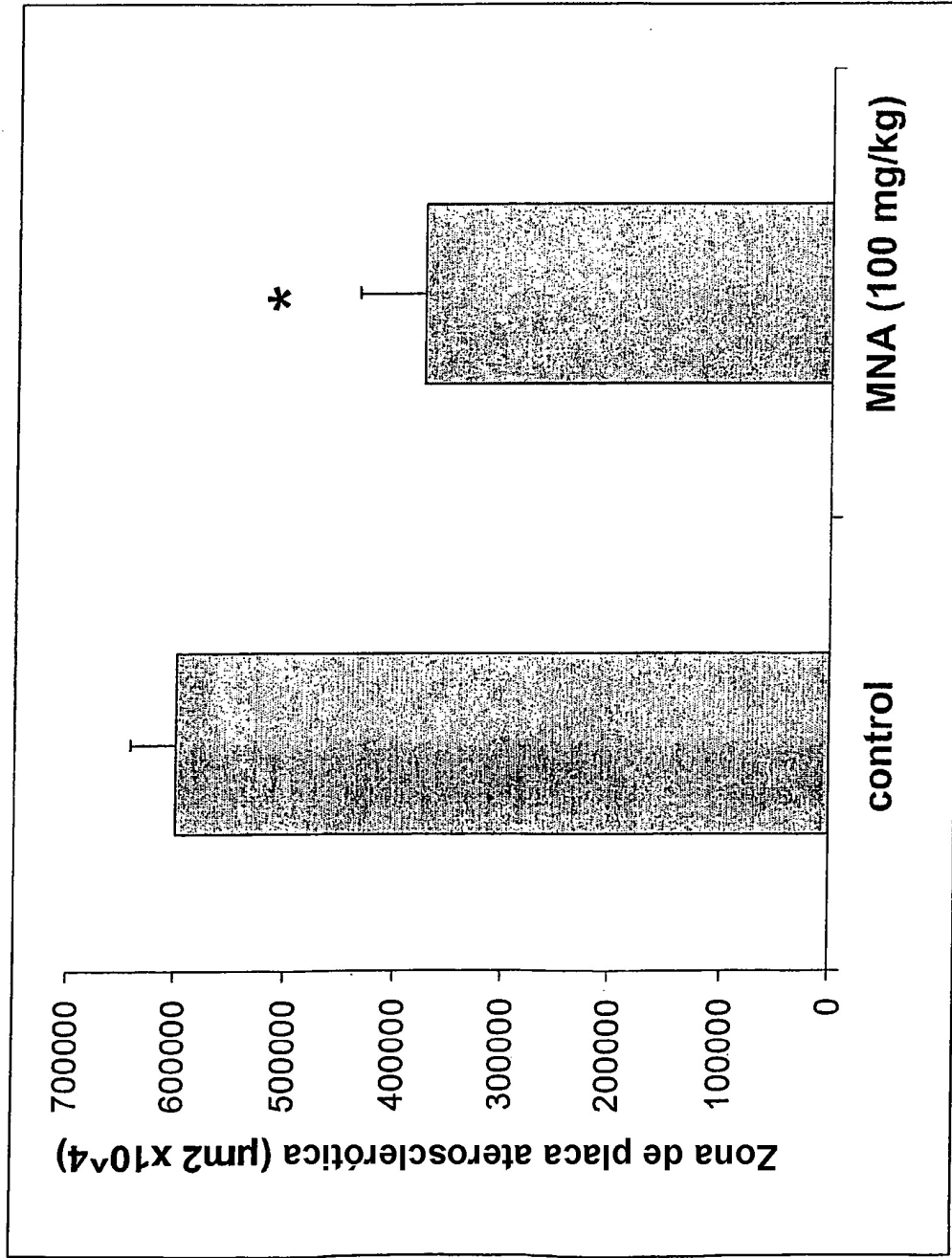


Fig. 2