

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 721**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61K 31/21 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2005 E 05724887 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 1725234**

54 Título: **Métodos para tratar trastornos o enfermedades asociados a la hiperlipidemia e hipercolesterolemia minimizando los efectos adversos**

30 Prioridad:

05.03.2004 US 550915 P

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

03.04.2013

73 Titular/es:

**THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA (100.0%)
3160 Chestnut Street, Suite 200
Philadelphia Pennsylvania 19104-6283, US**

72 Inventor/es:

RADER, DANIEL J.

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 399 721 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).

MÉTODOS PARA TRATAR TRASTORNOS O ENFERMEDADES ASOCIADOS A LA HIPERLIPIDEMIA E HIPERCOLESTEROLEMIA MINIMIZANDO LOS EFECTOS ADVERSOS

Descripción

5 **REMISIÓN A SOLICITUDES RELACIONADAS**

[0001] La presente solicitud reivindica beneficio de la prioridad del nº de serie estadounidense 60/550.915, presentada el 5 de marzo, 2004.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

10 [0002] La presente invención hace referencia generalmente a la terapia para hipercolesterolemia e hiperlipidemia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15 [0003] La hipercolesterolemia es un conocido factor de riesgo para la enfermedad aterosclerótica, la principal causa de mortalidad en el mundo occidental. Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado claramente que la disminución farmacológica del colesterol total (CT) y el colesterol de lipoproteínas de baja intensidad (LDL) (cLDL) está asociada con una reducción significativa en casos clínicos cardiovasculares. La hipercolesterolemia se da normalmente por un trastorno
20 poligénico en la mayoría de los casos y modificaciones en el estilo de vida y un tratamiento farmacológico suelen tener éxito a la hora de reducir los niveles de colesterol. Sin embargo, en algunos casos, como en la hipercolesterolemia familiar (HF), la causa es una anomalía monogénica y el tratamiento disponible para pacientes homocigotos puede ser mucho más exigente y lejos de un nivel óptimo porque los
25 niveles de cLDL se mantienen extremadamente elevados a pesar del uso de una terapia combinada agresiva. Por lo tanto, para este grupo de pacientes de alto riesgo, se necesita una terapia médica eficaz de forma urgente.

[0004] Los triglicéridos son un tipo común de grasas (lípidos) que son esenciales para una buena salud cuando están presentes en cantidades normales. Suponen un 95 por
30 ciento del tejido graso del cuerpo. Niveles de triglicéridos anormalmente altos pueden ser un indicio de enfermedades como cirrosis hepática, tiroides hipofuncional (hipotiroidismo), diabetes mal tratada o pancreatitis (inflamación del páncreas). Los investigadores han identificado los triglicéridos como un factor de riesgo independiente para enfermedades cardíacas.

35 [0005] Los niveles de triglicéridos por encima de lo normal se asocian normalmente con conocidos factores de riesgo para enfermedades cardíacas, tales como bajos

niveles de colesterol HDL (“bueno”), altos niveles de colesterol LDL (“malo”) y obesidad. Los triglicéridos también pueden contribuir al engrosamiento de las paredes arteriales, un cambio físico que se cree que es un indicador de la aterosclerosis.

[0006] Por lo tanto, niveles altos de triglicéridos son al menos una señal de aviso de que la salud cardiovascular de un paciente puede estar en riesgo. Como respuesta, los médicos tenderán a recalcar la importancia de perder peso, hacer suficiente ejercicio, dejar de fumar, controlar la diabetes y otras estrategias que los pacientes pueden usar para proteger su propia salud cardiovascular.

[0007] Un gran número de enfermedades genéticas y adquiridas pueden resultar en hiperlipidemia. Se pueden clasificar entre estados hiperlipidémicos primarios y secundarios. Las causas más comunes de las hiperlipidemias secundarias son la diabetes mellitus, el abuso de alcohol, drogas, hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, colestasis y bulimia. Las hiperlipidemias primarias también se clasifican en hipercolesterolemia común, hiperlipidemia familiar combinada, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia remanente, síndrome de quilomicronemia e hipertrigliceridemia familiar.

[0008] Actualmente se dispone de un número de tratamientos para reducir los triglicéridos y el colesterol sérico. Sin embargo, cada uno tiene sus inconvenientes y limitaciones en cuanto a eficacia, efectos adversos y población de pacientes calificada.

[0009] Las resinas fijadoras de ácido biliar son un tipo de fármacos que interrumpen el reciclaje de ácidos biliares del intestino al hígado; p.ej., colestiramina (Questran Light®, Bristol-Myers Squibb), colestipol hidrocloreuro (Colestid®, The Upjohn Company). Cuando se toman por vía oral, esas resinas cargadas positivamente se fijan a los ácidos biliares cargados negativamente en el intestino. Como las resinas no se pueden absorber del intestino, se excretan llevándose los ácidos biliares con ellas. El uso de tales resinas, sin embargo, en el mejor de los casos reduce los niveles séricos de colesterol sobre un 20%, y se asocia con efectos adversos gastrointestinales, incluyendo estreñimiento y deficiencias de determinadas vitaminas. Además, ya que las resinas se unen con otros fármacos, se deben tomar otros medicamentos orales al menos una hora antes o de cuatro a seis horas después de la ingesta de la resina; complicando así los regímenes farmacológicos del paciente cardíaco.

[0010] Las estatinas son agentes reductores del colesterol que bloquean la síntesis de colesterol inhibiendo la HMG-CoA reductasa, la enzima clave que participa en la vía biosintética del colesterol. Las estatinas, p.ej., lovastatina (Mevacor®, Merck & Co.,

Inc.), simvastatina (Zocor®, Merck & Co., Inc.), atorvastatina (Lipitor®, Pfizer), rosuvastatina (Crestor®, Astra Zeneca) y pravastatina (Pravachol®, Bristol-Myers Squibb Co.) y combinaciones de las mismas, se usan a veces en conjunto con resinas fijadoras de ácido biliar. Las estatinas reducen de forma significativa los niveles séricos de colesterol y LDL, y retrasan el progreso de la aterosclerosis coronaria. Sin embargo, los niveles séricos de colesterol HDL solo se aumentan de forma moderada. El mecanismo del efecto de disminución de LDL puede suponer tanto la reducción de la concentración de VLDL como la inducción de la expresión celular del receptor de LDL, lo que lleva a una producción reducida y/o un catabolismo aumentado de LDL.

Los efectos adversos, incluyendo disfunción renal y hepática se asocian con el uso de estos fármacos (*Physicians Desk Reference*, Medical Economics Co., Inc., Montvale, N.J., 2004; una guía de consulta farmacológica en EEUU, en adelante “PDR”). La FDA (Agencia de Alimentos y Medicamentos estadounidense) ha aprobado la atorvastatina para tratar casos raros pero urgentes de hipercolesterolemia familiar.

[0011] La ezetimiba es un inhibidor de absorción de colesterol que reduce la cantidad de colesterol absorbido por el cuerpo. La ezetimiba se usa para reducir la cantidad de colesterol total, colesterol LDL (sobre un 18%), y apolipoproteína B. La ezetimiba se usa normalmente con una dieta baja en colesterol y, en algunos casos, otras medicaciones reductoras de colesterol.

[0012] La niacina, o ácido nicotínico, es un complejo de vitamina B soluble en agua que se usa como suplemento dietético y agente antihiperlipidémico. La niacina disminuye la producción de VLDL y es eficaz al disminuir el LDL. En algunos casos, se usa en conjunto con resinas fijadoras de ácidos biliares. NIASPAN® ha sido aprobado para prevenir infartos recurrentes en pacientes con el colesterol alto. La niacina puede aumentar el HDL cuando se usa en dosis adecuadas, sin embargo, su utilidad se ve limitada por serios efectos adversos cuando se usa en dosis tan altas.

[0013] Derivados de ácido fibríco (“fibratos”) son un tipo de fármacos reductores de lípidos que se usan para tratar diversas formas de hiperlipidemia (es decir, triglicéridos séricos elevados) que pueden también estar asociados a la hipercolesterolemia. Los fibratos parecen reducir la fracción VLDL e incrementar modestamente el HDL. Sin embargo, los efectos de estos fármacos en el colesterol sérico varían. Los fibratos se usan principalmente para reducir los altos niveles de triglicéridos. Aunque los fibratos normalmente no parecen tan eficaces como las estatinas a la hora de disminuir los niveles de colesterol total y colesterol LDL, a veces se usan en combinación con estatinas u otras medicaciones para disminuir niveles de colesterol muy altos. Por

ejemplo, los fibratos también se añaden a veces a las estatinas para aumentar los niveles de colesterol HDL. En Estados Unidos, los fibratos han sido aprobados para su uso como fármacos antilipidémicos, pero no han recibido la aprobación como agentes para la hipercolesterolemia. Por ejemplo, el clofibrato (Atromid-S®, Wyeth-Ayers Laboratories) es un agente antilipidémico que actúa para disminuir los triglicéridos séricos reduciendo la fracción VLDL. Aunque el colesterol sérico puede reducirse en determinadas subpoblaciones de pacientes, la respuesta bioquímica al fármaco es variable y no siempre se puede predecir qué pacientes obtendrán resultados favorables. No se ha demostrado que Atromid-S® sea eficaz para la prevención de la enfermedad coronaria. El fármaco relacionado química y farmacológicamente, el gemfibrozilo (Lopid®, Parke-Davis) es un agente regulador de lípidos que disminuye de forma moderada los triglicéridos séricos y el colesterol VLDL, y aumenta de forma moderada el colesterol HDL, las subfracciones HDL₂ y HDL₃ así como ApoA-I y A-II (es decir, la fracción AI/AII-HDL). Sin embargo, la respuesta de los lípidos es heterogénea, especialmente entre diferentes poblaciones de pacientes. Además, aunque se observó una prevención de la enfermedad coronaria en pacientes masculinos entre 40-55 sin historial o síntomas de enfermedad coronaria existente, no está claro hasta qué punto este hallazgo puede extrapolarse a otras poblaciones de pacientes (p. ej., mujeres, hombres más jóvenes y más mayores). De hecho, no se observó eficacia alguna en pacientes con enfermedad coronaria establecida. El fenofibrato (Tricor, Secalip) se usa para reducir los niveles de colesterol y triglicéridos. Se han asociado serios efectos adversos con el uso de varios fibratos incluyendo toxicidad tal como malignidad (especialmente cáncer gastrointestinal), patología de la vesícula biliar y una incidencia aumentada en mortalidad no coronaria. Los fibratos normalmente no están indicados para el tratamiento de pacientes con alto LDL o bajo HDL como su única anomalía lipídica (*Physicians Desk Reference*, 2004, Medical Economics Co., Inc., Montvale, N.J.).

[0014] Se puede considerar una terapia de reemplazo de estrógenos para mujeres posmenopáusicas con hipercolesterolemia moderada. Sin embargo, aumentos en el HDL pueden estar acompañados de un aumento en los triglicéridos. Un tratamiento de estrógenos está, por supuesto, limitado a una población de pacientes específica (mujeres posmenopáusicas) y está asociado a serios efectos adversos que incluyen la inducción de neoplasias malignas, patología de la vesícula biliar, trombosis, adenoma hepático, presión arterial elevada, intolerancia a la glucosa e hipercalcemia.

[0015] La hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) es una seria enfermedad

genética que pone en riesgo la vida causada por homocigosidad o heterocigosidad compuesta debido a mutaciones en el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los niveles totales de colesterol en plasma están generalmente por encima de 500 mg/dl y la enfermedad aterosclerótica marcadamente prematura es la consecuencia principal. Sin tratar, la mayoría de los pacientes desarrollan aterosclerosis antes de los 20 años y generalmente no sobreviven pasados los 30. El objetivo principal de la terapia consiste en controlar la hipercolesterolemia para retrasar el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. Sin embargo, pacientes diagnosticados con HFHo son en gran parte indiferentes a la terapia farmacológica convencional y tienen opciones limitadas de tratamiento. Se ha presentado recientemente una simple reducción del cLDL de solo un 5,5% aproximadamente en pacientes con HFHo de genotipo confirmada tratados con una dosis máxima de estatinas (atorvastatina o simvastatina 80 mg/día). La adición de ezetimiba 10 mg/día a este régimen resultó en una reducción total de los niveles de cLDL del 27%, lo cual está un lejos de ser un resultado óptimo. También se han probado varias opciones no farmacológicas. Intervenciones quirúrgicas, tales como la derivación portocava y la derivación ileal han tenido como resultado solo una disminución parcial y temporal del cLDL. Se ha demostrado que el trasplante hepático ortotópico reduce de forma considerable los niveles de cLDL en pacientes con HFHo, pero obvias desventajas y riesgos están asociados a este enfoque. Aunque la HFHo podría ser un modelo excelente para la terapia génica, esta modalidad de tratamiento no será probable en un futuro cercano debido a las limitaciones en la disponibilidad de vectores seguros que generan expresiones a largo plazo del receptor génico LDL. Por consiguiente, el procedimiento estándar de atención médica en la HFHo es la aféresis de LDL, un método físico que filtra el plasma del cLDL que como monoterapia puede reducir temporalmente el cLDL sobre un 50% aproximadamente. La aféresis usa columnas de afinidad para retirar de forma selectiva las lipoproteínas que contienen apoB. Sin embargo, debido a una rápida reacumulación del cLDL en el plasma, la aféresis ha de repetirse de forma frecuente (cada 1-2 semanas) y requiere 2 lugares separados para el acceso intravenoso. Aunque de forma anecdótica este procedimiento puede retrasar el inicio de la aterosclerosis, es laborioso, caro y no está fácilmente disponible. Además, aunque es un procedimiento que generalmente se tolera bien, el hecho de que necesita una repetición frecuente y un acceso intravenoso pueden resultar desafiantes para muchos de estos jóvenes pacientes. Por lo tanto, existe una tremenda necesidad médica no cubierta de nuevas terapias médicas para HFHo.

[0016] Los pacientes con HF heterocigota pueden ser tratados con éxito con una terapia farmacológica combinada para reducir el cLDL a niveles aceptables. Por el contrario, HFHo no responde a una terapia farmacológica convencional y por lo tanto hay opciones limitadas de tratamiento. Concretamente, el tratamiento con estatinas, que reduce el cLDL inhibiendo la síntesis de colesterol y regulando al alza el receptor hepático LDL, tiene un efecto insignificante en pacientes cuyos receptores LDL son inexistentes o defectuosos.

[0017] En julio de 2004, la NCEP (un programa nacional de educación en colesterol de los Estados Unidos) publicó un artículo titulado “Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines”, en el que se actualizaban algunos elementos de las pautas del colesterol publicadas en 2001 en la guía “Adult Treatment Panel III (ATP III)”. Para los pacientes con alto riesgo, individuos que tienen cardiopatía isquémica (CI) o enfermedades de los vasos sanguíneos al cerebro o las extremidades, o diabetes, o múltiples (2 o más) factores de riesgo que los dotan de un porcentaje mayor del 20 por ciento de posibilidades de tener un infarto en 10 años, la versión revisada de la guía ATP III recomienda que el objetivo general para pacientes de alto riesgo sea aún un LDL menor de 100 mg/dl con una opción terapéutica para fijar el objetivo en un LDL menor de 70 mg/dl para pacientes con un riesgo muy alto, aquellos que han sufrido un infarto recientemente, o aquellos que tienen enfermedades cardiovasculares combinadas con ya sea diabetes, o factores de riesgo graves o poco controlados (como fumar constantemente), o síndrome metabólico (un grupo de factores de riesgo asociado con la obesidad que incluye un alto nivel de triglicéridos y bajo colesterol HDL). La actualización de la guía ATP III también recomienda considerar el tratamiento farmacológico además de una terapia sobre el estilo de vida para niveles de LDL de 100 mg/dl o superiores en pacientes con alto riesgo, y caracteriza el tratamiento farmacológico como opcional para un LDL menor de 100 mg/dl. Para pacientes con un riesgo moderadamente alto, individuos que tienen múltiples (2 o más) factores de riesgo de CHD junto con un porcentaje de riesgo del 10-20 de sufrir un infarto en 10 años, la guía ATP III recomienda que el objetivo general para pacientes con un riesgo moderadamente alto sea un LDL menor de 130 mg/dl. Existe la opción terapéutica de fijar el objetivo del tratamiento en un LDL menor de 100 mg/dl, y usar un tratamiento farmacológico si el LDL está entre 100-129 mg/dl. Para pacientes con un alto riesgo y pacientes con un riesgo moderadamente alto, la ATP III aconseja que la intensidad del tratamiento farmacológico para la disminución del LDL en pacientes con un alto riesgo

y un riesgo moderadamente alto sea suficiente para alcanzar al menos una disminución del 30 por ciento en los niveles LDL.

[0018] Pacientes que sufren una hipercolesterolemia grave pueden no ser capaces tampoco de alcanzar los nuevos objetivos para el LDL y el HDL descritos anteriormente. Por ejemplo, un gran número de pacientes puede ser incapaz de conseguir niveles de LDL menores de 70 usando metodologías actuales toleradas de forma máxima.

[0019] La abetalipoproteinemia es una enfermedad genética rara caracterizada por unos niveles de colesterol y Tg extremadamente bajos, la ausencia de lipoproteínas en plasma que contienen la apolipoproteína (apo) B, una mala absorción de la grasa, una deficiencia grave de vitamina E y una degeneración progresiva espinocerebelosa y de la retina. Se ha determinado que las mutaciones en la MTP eran la causa genética de la abetalipoproteinemia. La MTP (proteína microsomal de transferencia de triglicéridos) es la responsable de transferir los lípidos, especialmente los Tg, al enlazamiento de partículas VLDL y quilomicrones en el hígado y en el intestino, respectivamente. Aunque los mecanismos por los cuales las lipoproteínas se forman no se entienden completamente, actualmente se cree que el enlazamiento de lipoproteínas que contienen apoB requiere dos pasos. El primer paso tiene lugar dentro del retículo endoplasmático que supone la síntesis de partículas que contienen solo una pequeña fracción del núcleo del lípido en la lipoproteína secretada. Un núcleo más grande del lípido se añade a la partícula emergente en un segundo paso. Se piensa que la MTP es esencial para la transferencia del lípido a la apoB durante el primer paso del proceso. En ausencia de una MTP funcional, los quilomicrones y las VLDL no se reúnen o se secretan en la circulación de forma eficaz y es probable que la apoB sea objetivo de degradación. La VLDL actúa como el precursor metabólico al LDL y la incapacidad de secretar VLDL desde el hígado tiene como resultado la ausencia de LDL en la sangre. El concepto de que la MTP puede regular el enlazamiento de lipoproteínas apoB se apoya con observaciones en modelos experimentales en ratones. En un ratón *knockout* heterocigoto con ARNm de MTP, proteína y actividad se han presentado aproximadamente la mitad de lo normal y la concentración apoB en plasma se redujo un 30% aproximadamente. También se ha visto una dramática reducción de la concentración apoB-100 en plasma en el hígado del ratón *knockout* MTP en concreto. El hallazgo de que la MTP es la causa genética de abetalipoproteinemia y que participa en el enlazamiento de partículas que contienen apoB y la secreción llevaron al concepto de que la inhibición farmacológica de la MTP

podría ser una estrategia exitosa para reducir los niveles de lipoproteínas aterogénicas en humanos.

[0020] Debido al tremendo impacto en el tratamiento de la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular que pueden derivarse de la inhibición farmacológica de la secreción hepática de las lipoproteínas que contienen apoB, se han desarrollado
5 varios inhibidores de MTP. Estudios en animales tanto *in vitro* como *in vivo* con estos compuestos apoyan el concepto de que la inhibición de la MTP tiene como resultado la inhibición de la secreción de las lipoproteínas que contienen apoB y la consecuente reducción de los niveles de colesterol en plasma. De manera interesante, los estudios
10 en animales mencionados anteriormente se han llevado a cabo en conejos hiperlipidémicos hereditarios de Watanabe (WHHL) y ratones deficientes en rLDL, dos modelos para HFHo.

[0021] Bristol-Myers Squibb (BMS) desarrolló una serie de compuestos, incluyendo BMS-201038, como potentes inhibidores de la actividad de transferencia de lípidos
15 neutros mediada por MTP. Estos compuestos están descritos, por ejemplo, en las patentes estadounidenses 5.789.197, 5.883.109, 6.066.653, 6.492.365. Los inhibidores de MTP se describen a través de la patente estadounidense 6.066.653, en concreto, en las columnas 3-28. En los estudios *in vitro*, BMS-201038 parece inhibir la transferencia de lípidos uniéndose directamente a la MTP. En estudios de cultivo
20 celular, la CI_{50} para la inhibición de la secreción de apoB por BMS-201038 era mucho más baja que para la secreción de apoA1 (0,8 nM vs 6,5 μ M), indicando que el compuesto es un inhibidor altamente selectivo de la secreción de apoB. La eficacia para inhibir la acumulación de partículas ricas en triglicéridos en el plasma de ratas después de la inyección de Tritón es similar tanto en un estado en ayunas como ya
25 alimentado, sugiriendo que tanto las secreciones de lipoproteínas intestinales y hepáticas son inhibidas por este compuesto. Estudios de toxicidad de seis meses fueron llevados a cabo por BMS en ratas y perros y sus resultados se detallan en nº de IND 50.820. Las dosis probadas fueron 0, 0,02, 0,2, 2,0 y 20 mg/Kg en ratas y 0, 0,01, 0,1, 1,0 y 10 mg/kg en perros. La acumulación de lípidos relacionada con la dosis en el
30 hígado y en el intestino delgado se corresponde con la disminución de los niveles séricos de Tg y colesterol. Estos cambios son una consecuencia de los efectos farmacológicos de BMS-201038. En las ratas, pero no en los perros, las dosis de 0,2 mg/kg y superiores se asociaban a una inflamación subaguda y una necrosis de una sola célula de hepatocitos e histiocitosis (fosfolipidosis) en los pulmones. La
35 acumulación hepática de lípidos se invirtió en las ratas al final de un periodo de lavado

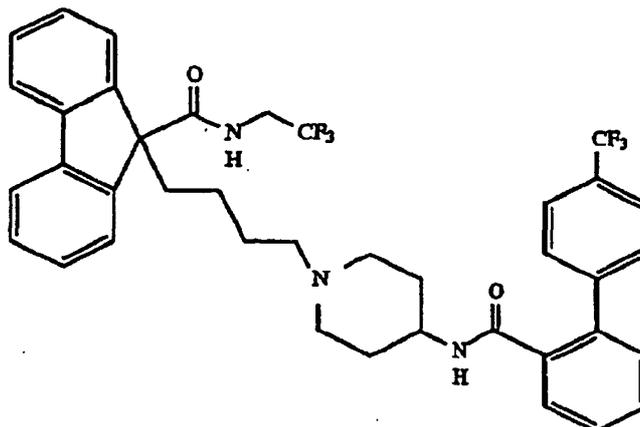
de un mes. Los estudios en animales mostraron que BMS-201038 reducía de forma eficaz los niveles de colesterol en plasma de una manera que dependía de la dosis. Se encontró que BMS-201038 era eficaz reduciendo los niveles de colesterol en conejos que carecían de un receptor LDL funcional: el valor de DE_{50} para disminuir el colesterol era 1,9 mg/kg y una dosis de 10 mg/kg normalizaba de forma esencial los niveles de colesterol sin alteración en la AST o ALT en plasma. Este estudio, llevado a cabo en el modelo animal mejor aceptado para HF homocigota, indicaba que la inhibición de MTP por BMS-201038 podría ser eficaz reduciendo de manera considerable los niveles de colesterol en pacientes con HFHo.

[0022] El desarrollo clínico de BMS-201038 como un fármaco de uso a gran escala en el tratamiento de hipercolesterolemia ha sido discontinuo, debido a importantes y serias hepatotoxicidades. Por ejemplo, se observaron efectos adversos gastrointestinales, elevación de las transaminasas séricas y acumulación de la grasa hepática, principalmente con 25 mg/día o dosis mayores. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar métodos para tratar la hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia que son eficaces a la hora de disminuir el LDL y el colesterol sérico, aumentando los niveles del HDL sérico, evitando enfermedades coronarias, y/o tratando enfermedades asociadas a la hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia, sin los efectos adversos asociados a conocidos tratamientos.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0023] La presente invención hace referencia a métodos para tratar trastornos asociados a la hipercolesterolemia y/o hiperlipidemia.

[0024] En algunos modos de realización la invención hace referencia a métodos para tratar a un sujeto que padece un trastorno asociado a la hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia. Los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad de un inhibidor de MTP eficaz para mejorar el trastorno, en el que dicha administración comprende al menos tres dosis del inhibidor de MTP que aumentan gradualmente. En algunos modos de realización el inhibidor de MTP tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el nitróxido de piperidina del mismo.

5 [0025] La presente invención además presenta métodos para inhibir la MTP en un sujeto en necesidad del mismo. Los métodos comprenden la administración al sujeto de una cantidad de un inhibidor de MTP eficaz que inhiba la MTP, en el que dicha administración comprende al menos tres dosis del inhibidor de MTP que aumentan gradualmente.

10 [0026] La presente invención presenta kits para tratar un trastorno asociado a la hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia en un sujeto, comprendiendo al menos tres juegos de unidades de dosificación farmacéuticas; e instrucciones de uso.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

15 [0027] La presente invención está basada en el sorprendente descubrimiento de que uno puede tratar a un individuo que tiene hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia con un inhibidor de MTP de manera que como resultado el individuo no experimenta efectos adversos normalmente asociados al inhibidor, o experimenta efectos adversos en menor grado. Por lo tanto, la presente invención presenta métodos para tratar a un sujeto que padece un trastorno asociado a la hiperlipidemia reduciendo los efectos
20 adversos, método que comprende el paso de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un inhibidor de MTP para mejorar la hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia en un sujeto de acuerdo con un régimen de tratamiento que reduce y/o elimina los efectos adversos asociados al uso de los inhibidores.

25 [0028] Con "tratamiento" se hace referencia al menos a una mejora de los síntomas asociados a la enfermedad patológica que aflige al portador así como una mejora de los efectos adversos asociados al inhibidor de MTP vistas en pacientes tratados de acuerdo con unos regímenes de tratamiento tradicionales haciendo uso de inhibidores de MTP. "Mejora" se usa en un sentido amplio para hacer referencia a al menos una

reducción en la magnitud de un parámetro, p. ej., un síntoma, asociado a la enfermedad patológica que se está tratando, tal como niveles elevados de VLDL o triglicéridos en plasma, o a un efecto secundario del tratamiento usando el inhibidor, tal como efectos adversos gastrointestinales o efectos adversos hepatobiliares. Como tal, el tratamiento también incluye situaciones en las que la enfermedad patológica, o al menos los síntomas asociados a la misma, se inhiben completamente, p. ej., se evita que se den, o se detienen, p. ej., se eliminan, de forma que el portador ya no padece la enfermedad patológica, o al menos los síntomas que caracterizan la enfermedad patológica, p. ej., los niveles de VLDL y/o triglicéridos en plasma vuelven a ser normales.

[0029] La presente invención también presenta métodos para tratar trastornos/enfermedades asociados a la hipercolesterolemia y/o hiperlipidemia que comprenden administrar a un sujeto un inhibidor de MTP y otro compuesto modificador de lípidos. Los métodos reducen y/o eliminan los efectos adversos asociados al uso de inhibidores de MTP.

[0030] Tal y como se usa aquí, la frase “trastornos asociados a la hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia” se refiere a enfermedades o trastornos relacionados con los niveles elevados de lípidos o colesterol o causados por los mismos. Tales enfermedades y trastornos incluyen, sin limitación, hipercolesterolemia, hipercolesterolemia grave, hiperlipidemia familiar combinada, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia remanente, síndrome de quilomicronemia e hipertrigliceridemia familiar. En algunos modos de realización, la enfermedad es hipercolesterolemia grave. En algunos modos de realización, la enfermedad es hipercolesterolemia familiar homocigota/heterocigota. En algunos modos de realización la enfermedad es hipertrigliceridemia.

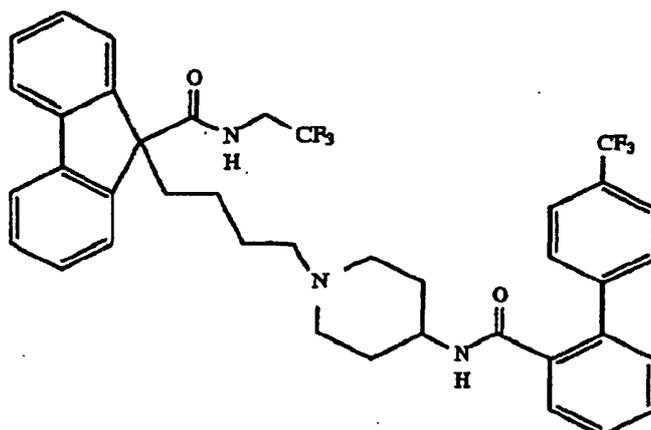
[0031] Se sabe que la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP) cataliza el transporte del éster de colesterol y triglicéridos preferentemente a los fosfolípidos tal como la fosfatidilcolina. D. Sharp et al., *Nature* (1993) 365:65 demostró que la anomalía que causaba la abetalipoproteinemia está en el gen MTP. Esto indica que se necesita la MTP para la síntesis de lipoproteínas que contienen ApoB tal como VLDL, el precursor del LDL. Se deduce por tanto que un inhibidor de MTP inhibiría la síntesis de VLDL y LDL, disminuyendo así los niveles de VLDL, LDL, colesterol y triglicéridos en seres humanos.

[0032] Los inhibidores de MTP pertenecen a la clase de poliarilcarboxamidas. Los inhibidores de MTP, métodos de uso y preparación de los mismos son conocidos por

los expertos en la materia y están descritos, entre otros, en WO96/26205; la patente estadounidense nº 5.760.246; WO 96/40640; WO-98/27979. La solicitud de patente canadiense número de serie 2.091.102, la solicitud estadounidense nº de serie 117.362, WO 92/26205 publicada el 29 de agosto, 1996, la solicitud estadounidense nº de serie 472.067, presentada el 6 de junio, 1995, la solicitud estadounidense número de serie 548.811, presentada el 11 de enero, 1996, la solicitud provisional estadounidense número de serie 60/017.224, presentada el 9 de mayo, 1996, la solicitud provisional estadounidense número de serie 60/017.253, presentada el 10 de mayo, 1996, la solicitud provisional estadounidense número de serie 60/017.254, presentada el 10 de mayo, 1996, la solicitud provisional número de serie 60/028.216 presentada el 1 de octubre, 1996, la patente estadounidense 5.595.872, la patente estadounidense 5.789.197, la patente estadounidense 5.883.109 y la patente estadounidense 6.066.653.

[0033] Se ha mostrado que la inhibición farmacológica de MTP con BMS-201038 de Bristol-Myers Squibb, un potente inhibidor de MTP, reduce el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (cLDL) hasta un 65% en voluntarios sanos con hipercolesterolemia. A pesar de estas impactantes reducciones de cLDL, se observó esteatorrea, elevación de las transaminasas séricas y la acumulación de la grasa hepática, principalmente con 25 mg/día o dosis mayores. Por lo tanto, Bristol-Myers Squibb decidió que estos efectos adversos hacían que fuera poco probable que BMS-201038 pudiera desarrollarse como un fármaco de uso a gran escala en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Combinaciones usando inhibidores de MTP y otros fármacos de triglicéridos o colesterol se han descrito anteriormente (patentes estadounidenses 6.066.653 y 5.883.109) pero sufren los mismos inconvenientes descritos anteriormente para inhibidores de MTP usados solos.

[0034] En algunos modos de realización los inhibidores de MTP son compuestos de acetidina, piperidina o pirrolidina. En algunos modos de realización, el inhibidor de MTP tiene una estructura como se detalla en la patente estadounidense 6.066653. En algunos modos de realización el inhibidor de MTP es 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-trifluorometil)-benzoilo]amino]-1-piperidinilo]butilo]-N-(2,2,2-trifluoretilo)-9H-fluoreno-9-carboxamida. En algunos modos de realización el inhibidor de MTP es BMS-201038. Tal y como se usa aquí, la frase "BMS-201038" se refiere a un compuesto conocido como N-(2,2,2-trifluoretilo)-9-[4-[4[[4'-(trifluorometil)[1,1'bifenilo]-2-Y1]carbonilo]amino]-1-piperidinilo]butilo]9H-fluoreno-9-carboxamida, metanosulfonato, que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el nitróxido de piperidina del mismo.

5 **[0035]** En algunos modos de realización, la actividad de la MTP es inhibida por un 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% o 100% comparado con una actividad de la MTP en un sujeto de control o no tratado. Los métodos para probar la inhibición de la actividad de la MTP son conocidos por los expertos en la materia y se detallan, por ejemplo, en la patente estadounidense 5.789.197.

10 **[0036]** Tal y como se usa aquí, la frase “sujeto de control o no tratado” se refiere a un sujeto al que no se le ha administrado un inhibidor de MTP en al menos tres dosis que aumentan gradualmente.

15 **[0037]** En algunos modos de realización, los métodos comprenden además la administración de otros compuestos modificadores de lípidos. Tal y como se usa aquí, la frase “compuestos modificadores de lípidos” y similares, hace referencia a medicamentos para tratar trastornos asociados a la hipercolesterolemia y/o hiperlipidemia usando una dosis estándar, p. ej., un tratamiento que no incluye al menos tres dosis de un inhibidor de MTP que aumentan gradualmente. Los compuestos modificadores de lípidos que pueden usarse en el método de la invención

20 incluyen, sin limitación, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de la absorción del colesterol, ezetimiba, inhibidores de escualeno sintetasa, fibratos, sequestradores de ácidos biliales, estatinas, probucol y derivados, niacina, derivados de niacina, agonistas PPAR alfa, fibratos, agonistas PPAR gamma, tiazolidinedionas e inhibidores de proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP).

25 **[0038]** Los inhibidores de HMG-CoA reductasa adecuados para usarse aquí incluyen, pero no se limitan a, mevastatina y compuestos relacionados como se detalla en la patente estadounidense nº 3.983.140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados como se detalla en la patente estadounidense nº 4.231.938, pravastatina

y compuestos relacionados tal y como se detalla en la patente estadounidense nº 4.346.227, simvastatina y compuestos relacionados como se detalla en las patentes estadounidenses nº 4.448.784 y 4.450.171, prefiriéndose pravastatina, lovastatina o simvastatina. Otros inhibidores de HMG-CoA reductasa que pueden emplearse aquí
5 incluyen, pero no se limitan a, fluvastatina, rosuvastatina, atorvastatina, análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona como se detalla en la patente estadounidense nº 4.613.610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona como se detalla en la solicitud PCT WO 86/03488, 6-[2-(sustituido-pirro-1-il)alquil]-2-piranonas y derivados de las mismas como se detalla en la patente estadounidense nº
10 4.647.576, SC-45355 de Searle (un derivado 3-sustituido de ácido pentanodioico) dicloroacetato, análogos de imidazol de mevalonolactona como se detalla en la solicitud PCT WO 86/07054, derivados de ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfónico como se detalla en la patente francesa nº 2.596.393, derivados de tiofeno, furano y pirrol 2,3-disustituidos, como se detalla en la solicitud de patente europea nº 0221025,
15 análogos de naftil de mevalonolactona como se detalla en la patente estadounidense nº 4.686.237, octahidronaftalenos tal y como se detalla en la patente estadounidense nº 4.499.289, análogos de ceto de mevinolina (lovastatina) como se detalla en la solicitud de patente europea nº 0.142.146 A2, así como otros inhibidores de HMG-CoA reductasa. Además, compuestos de ácido hipofosforoso útiles en la inhibición de
20 HMG-CoA reductasa adecuados para su uso aquí se detallan en GB 2205837.

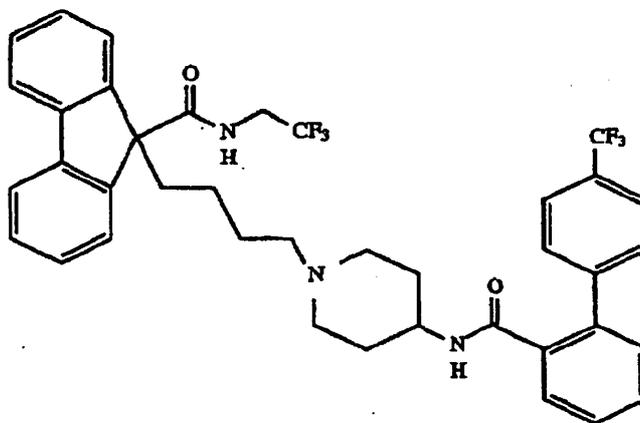
[0039] Inhibidores de sintetasa de escualeno adecuados para usarse aquí incluyen, pero no se limitan a, α -fosfonosulfonatos descritos en la solicitud estadounidense número de serie 08/266.888, presentada el 5 de julio, 1994 (HX59b), los descritos por Biller et al, *J. Med. Chem.* 1988, vol. 31, nº 10, págs. 1869-1871, incluyendo fosfonatos
25 isoprenoide (fosfinilmetilo) incluyendo los triácidos del mismo, triésteres de los mismos y sales de trisodio y tripotasio de las mismas así como otros inhibidores de escualeno sintetasa detallados en las patentes estadounidenses nº 4.871.721 y 4.924.024 y en Biller et al, *J. Med. Chem.*, 1988, vol. 31, nº 10 págs. 1869 a 1871.

[0040] Además, otros inhibidores de escualeno sintetasa adecuados para usarse aquí
30 incluyen pirofosfatos terpenoides descritos por P. Ortiz de Montellano et al, *J. Med. Chem.*; 1977, 20, 243-249, el análogo A de difosfato de farnesilo y los análogos de preescualeno pirofosfato (PSQ-PP), como describen Corey y Volante (*J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 1291-1293), fosfanilofosfonatos reportados por McClard, R.W. et al, (*J.A.C.S.*, 1987, 109, 5544) y ciclopropanos reportados por Capson, T.L., (PhD
35 dissertation, junio, 1987, Dept. Med. Chem. U. of Utah, Abstract, Table of Contents,

págs. 16, 17, 40-43, 48-51, Summary). En algunos modos de realización el inhibidor es pravastatina, lovastatina o simvastatina.

[0041] Los agonistas del receptor activado por proliferador de peroxisomas alfa (PPAR-alfa) y del PPAR-gamma, fibratos, tiazolidinedionas e inhibidores de CETP son ya conocidos para los expertos en la materia.

[0042] La presente invención presenta composiciones para tratar enfermedades o trastornos asociados con la hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia minimizando los efectos adversos asociados generalmente al uso de tales inhibidores. En algunos modos de realización, el inhibidor es un inhibidor de MTP que tiene la siguiente estructura:



[0043] En algunos modos de realización, uno o más niveles del colesterol total, los niveles del colesterol LDL en plasma, los niveles de triglicéridos, los niveles de triglicéridos (TG) en ayunas, los niveles de VLDL, los niveles de lipoproteína (a) (Lp(a)), o los niveles de Apolipoproteínas A-I, A-II, B y E en el sujeto se reducen al menos un 15%, al menos un 25%, al menos un 30%, al menos un 40%, al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 75%, al menos un 80% comparado con los niveles de control en la sangre.

[0044] En algunos modos de realización, los niveles de triglicéridos conseguidos son menos de 500 mg/dl. En algunos modos de realización los niveles de triglicéridos conseguidos son menos de 300 mg/dl. En algunos modos de realización, los niveles de triglicéridos conseguidos son menos de 200 mg/dl. En algunos modos de realización, los niveles de triglicéridos conseguidos son menos de 150 mg/dl.

[0045] En algunos modos de realización, la relación ApoB/ApoA1 conseguida por el tratamiento de acuerdo con la presente invención es de 0,25 a 1,25. En algunos modos de realización, la relación ApoB/ApoA1 conseguida es de 0,1 a 2,0. En algunos modos de realización el nivel de apoB conseguido es de 48-130. En algunos modos de

realización el nivel de apoB conseguido es de 20-180.

[0046] Tal y como se usa aquí, la frase “los niveles de control en la sangre” se refiere a un nivel de un componente sanguíneo concreto en ausencia de tratamiento de acuerdo con la presente invención. En algunos modos de realización, el “nivel de control en la sangre” es el nivel de un componente sanguíneo concreto en un sujeto antes del tratamiento del sujeto de acuerdo con la presente invención. En algunos modos de realización, el “nivel de control en la sangre” es el nivel de un componente sanguíneo concreto en un sujeto que recibe un placebo o recibe un tratamiento diferente; p. ej. un tratamiento que no incluye al menos tres dosis de un inhibidor de MTP que aumentan gradualmente. La reducción de los niveles de los componentes sanguíneos, incluyendo, por ejemplo, colesterol, triglicéridos y apolipoproteína B, puede ser determinada comparando los niveles antes del tratamiento con los niveles durante o después del tratamiento de acuerdo con la presente invención. Los métodos para medir los niveles de componentes concretos de la sangre son ya conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, las concentraciones de triglicéridos y del colesterol total en plasma pueden determinarse por una modificación de la reacción de Liebermann-Burchard (Abell LL, Levy BB, Brodie BB, Kendall FE. A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity. *J. Biol Chem.* 1952;195:357-362) y por el método de Kessler y Lederer después de la extracción zeolita, (Kessler G, Lederer H. “Fluorometric measurement of triglycerides”. En: Skeggs LT, Jr. eds. *Automation in Analytical Chemistry: Technicom Symposia*. New York, NY: Madiad Inc; 1965:341-344), respectivamente. El colesterol HDL en plasma puede estimarse con el método de Allain et al (Allain CC, Poon LS, Chan GSG, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem.* 1974;20:470-475) usando un kit enzimático (Biotrol). El colesterol LDL puede calcularse usando la fórmula Freidewald. (Freidewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein-cholesterol in plasma without the use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499-502). Los niveles de apoB, apoA1 y lipoproteína(a) en plasma pueden medirse con ensayos inmunológicos como se describe anteriormente (Guo H, Chapman MJ, Bruckert E, Farriau JP, De Gennes JL. Lipoprotein Lp(a) in homozygous familial hypercholesterolemia: density profile, particle heterogeneity and apolipoprotein(a) phenotype. *Atherosclerosis.* 1991;31:69-83) y basado en la inmunonefelometría láser (Immuno AG).

[0047] En algunos modos de realización, el sujeto es un mamífero, preferiblemente un ser humano. En algunos modos de realización, el sujeto ha resultado refractario a

regímenes de tratamiento anteriores.

[0048] Los inhibidores de MTP de la presente invención pueden usarse por sí solos u opcionalmente en combinación con otros compuestos modificadores de lípidos y pueden administrarse de forma sistémica, como por vía oral o parenteral o a través de la piel, a sujetos que necesiten el tratamiento. Las dosificaciones y formulaciones para los otros compuestos modificadores de lípidos que se empleen, en su caso, serán tal y como se describe en la última edición de la PDR.

[0049] Tal y como se usa aquí, el término “susceptible” hace referencia a pacientes que padecen uno o más efectos adversos cuando se les administran inhibidores de MTP usando regímenes de tratamientos tradicionales intentando mejorar la hipercolesterolemia y/o hiperlipidemia.

[0050] Tal y como se usa aquí, la frase “regímenes de tratamientos tradicionales” y similares, se refiere a los métodos para tratar la hipercolesterolemia y/o la hiperlipidemia usando una dosis estándar, p. ej. un tratamiento que no incluye al menos tres dosis de un inhibidor de MTP que aumenta gradualmente.

[0051] Aunque sin querer limitarse a la teoría, se cree que la administración de inhibidores de MTP de acuerdo con los métodos de la presente invención, en conjunto con uno o más compuestos modificadores de lípidos puede además reducir niveles no deseados de colesterol o lípidos y/o reducir efectos adversos no deseados del inhibidor de MTP o efectos adversos no deseados del inhibidor de MTP y otros compuestos modificadores de lípidos.

[0052] En algunos modos de realización, el inhibidor de MTP se administra en dosis que se van incrementando. En algunos modos de realización, las dosis que se van incrementando pueden comprender al menos un primer nivel de dosis y un segundo nivel de dosis. En algunos modos de realización, las dosis que se van incrementando pueden comprender al menos un primer nivel de dosis, un segundo nivel de dosis y un tercer nivel de dosis. En algunos modos de realización, las dosis que se van incrementando pueden además comprender un cuarto nivel de dosis. En algunos modos de realización, las dosis que se van incrementando comprenden al menos un primer nivel de dosis, un segundo nivel de dosis, un tercer nivel de dosis, un cuarto nivel de dosis y un quinto nivel de dosis. En algunos modos de realización se contemplan seis, siete, ocho, nueve y diez niveles de dosis.

[0053] En algunos modos de realización, cada nivel de dosis no supera más del 50% del nivel de dosis que le sigue a continuación. En algunos modos de realización, cada nivel de dosis no supera más del 33% del nivel de dosis que le sigue a continuación.

En algunos modos de realización, cada nivel de dosis no supera más del 20% del nivel de dosis que le sigue a continuación. En algunos modos de realización, los niveles de dosis se separan por $\frac{1}{2}$ log. En algunos modos de realización, los niveles de dosis se separan por 1 log.

5 **[0054]** En algunos modos de realización, el primer nivel de dosis es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,059 mg/kg/día. En algunos modos de realización, el segundo nivel de dosis es de aproximadamente 0,06 a aproximadamente 0,19 mg/kg/día. En algunos modos de realización, el tercer nivel de dosis es de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,59 mg/kg/día. En algunos
10 modos de realización, el cuarto nivel de dosis es de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 2,0 mg/kg/día.

[0055] En algunos modos de realización el inhibidor de MTP se administra al sujeto con:

- (a) 0,03 mg/kg/día para un primer intervalo;
- 15 (b) 0,1 mg/kg/día para un segundo intervalo;
- (c) 0,3 mg/kg/día para un tercer intervalo; y
- (d) 1,0 mg/kg/día para un cuarto intervalo.

[0056] En algunos modos de realización los niveles de dosis primero, segundo, tercero y cuarto se administran al sujeto por periodos de entre aproximadamente 2
20 días hasta aproximadamente 6 meses de duración. En algunos modos de realización los niveles de dosis primero, segundo, tercero y cuarto se administran al sujeto por periodos de entre aproximadamente 7 días hasta aproximadamente 35 días de duración. En algunos modos de realización los niveles de dosis primero, segundo, tercero y cuarto se administran al sujeto por periodos de entre aproximadamente 2
25 semanas hasta aproximadamente 4 semanas. En algunos modos de realización los niveles de dosis primero, segundo y tercero se administran al sujeto por periodos de aproximadamente 4 semanas. En algunos modos de realización los niveles de dosis primero, segundo y tercero se administran al sujeto por periodos de entre aproximadamente 2 días hasta aproximadamente 40 días y el cuarto nivel de dosis se
30 administra al sujeto por periodos de entre aproximadamente 2 días hasta aproximadamente 6 meses.

[0057] En algunos modos de realización, el primer nivel de dosis es de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 mg/día. En algunos modos de realización, el segundo nivel de dosis es de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg/día.
35 En algunos modos de realización, el tercer nivel de dosis es de aproximadamente 30 a

aproximadamente 60 mg/día. En algunos modos de realización, el cuarto nivel de dosis es de aproximadamente 40 a aproximadamente 75 mg/día. En algunos modos de realización, el quinto nivel de dosis es de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg/día.

5 **[0058]** En algunos modos de realización, el primer nivel de dosis es de aproximadamente 2 a aproximadamente 13 mg/día. En algunos modos de realización, el segundo nivel de dosis es de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg/día. En algunos modos de realización, el tercer nivel de dosis es de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg/día. En algunos modos de realización, el cuarto nivel de
10 dosis es de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 mg/día. En algunos modos de realización, el quinto nivel de dosis es de aproximadamente 30 a aproximadamente 75 mg/día.

[0059] En algunos modos de realización, el primer nivel de dosis es de 6,25 mg/día, el segundo nivel de dosis es de 12,5 mg/día, y el tercer nivel de dosis es de 50 mg/día.

15 **[0060]** En algunos modos de realización, el primer nivel de dosis es de aproximadamente 12,5 mg/día. En algunos modos de realización, el segundo nivel de dosis es de aproximadamente 25 mg/día. En algunos modos de realización, el tercer nivel de dosis es de aproximadamente 37.5 mg/día. En algunos modos de realización, el cuarto nivel de dosis es de 50 mg/día.

20 **[0061]** En algunos modos de realización el primer nivel de dosis es de aproximadamente 25 mg/día. En algunos modos de realización, el segundo nivel de dosis es de aproximadamente 37,5 mg/día. En algunos modos de realización, el tercer nivel de dosis es de aproximadamente 50 mg/día. En algunos modos de realización, el cuarto nivel de dosis es de 75 mg/día.

25 **[0062]** En algunos modos de realización los métodos comprenden la administración al sujeto de cinco o más dosis que se van incrementando. En algunos modos de realización el primer nivel de dosis es de 6,25 mg/día, el segundo nivel de dosis es de 12,5 mg/día, el tercer nivel de dosis es de 25 mg/día, el cuarto nivel de dosis es de 37,5 mg/día y el quinto nivel de dosis es de 50 mg/día.

30 **[0063]** En algunos modos de realización cada nivel de dosis se administra al sujeto por periodos de entre 2 días a 26 semanas. En algunos modos de realización cada nivel de dosis se administra al sujeto por periodos de entre aproximadamente 1 semana a aproximadamente 26 semanas. En algunos modos de realización cada nivel de dosis se administra al sujeto por periodos de entre aproximadamente 1 semana a
35 aproximadamente 12 semanas. En algunos modos de realización cada nivel de dosis

se administra al sujeto por periodos de entre 1 semana a 5 semanas. En algunos modos de realización cada nivel de dosis se administra al sujeto por periodos de entre 1 semana a 4 semanas. En algunos modos de realización cada nivel de dosis se administra al sujeto por periodos de entre 1 a 2 semanas. En algunos modos de realización cada nivel de dosis se administra al sujeto por periodos de entre 1 semana a 2 semanas.

[0064] En algunos modos de realización el primer nivel de dosis se administra al sujeto durante 1 semana, el segundo nivel de dosis se administra al sujeto durante 1 semana y el tercer nivel de dosis se administra al sujeto durante 1 semana.

[0065] En algunos modos de realización el primer nivel de dosis se administra al sujeto durante 2 semanas, el segundo nivel de dosis se administra al sujeto durante 2 semanas y el tercer nivel de dosis se administra al sujeto durante 2 semanas.

[0066] En algunos modos de realización, los otros componentes modificadores de lípidos se administran de acuerdo con los regímenes de tratamientos tradicionales. En algunos modos de realización, los componentes modificadores de lípidos se administran en dosis que se van incrementando. En algunos modos de realización, los componentes modificadores de lípidos se administran al sujeto en al menos tres dosis que van aumentando gradualmente.

[0067] Tal y como se usa aquí, la frase “minimizando los efectos adversos” hace referencia a una mejora o eliminación de uno o más efectos adversos no deseados de los inhibidores de MTP de la presente invención.

[0068] Tal y como se usa aquí, la frase “efectos adversos” hace referencia a casos no deseados que tienen lugar como resultado del uso tradicional de los inhibidores de la invención. “Efectos adversos” por un uso tradicional de los inhibidores de MTP incluyen, sin limitación, esteatorrea, calambres abdominales, distensión, pruebas de función hepática elevadas, hígado graso, acumulación de grasa hepática, polineuropatía, neuropatía periférica, rabdomiolisis, artralgia, mialgia, dolor torácico, rinitis, mareos, artritis, edema periférico, gastroenteritis, pruebas de función hepática anormales, colitis, hemorragia rectal, esofagitis, eructación, estomatitis, dolor biliar, queilitis, úlcera duodenal, disfagia, enteritis, melena, hemorragia de la encía, úlcera de estómago, tenesmo, estomatitis ulcerosa, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestática, parestesia, amnesia, libido reducida, labilidad emocional, incoordinación, tortícolis, parálisis facial, hiperquinesia, depresión, hiperestesia, hipertonía, calambres en las piernas, bursitis, tenosinovitis, miastenia, contractura tendinosa, miositis, hiperglucemia, creatina fosfoquinasa aumentada, gota, aumento de peso,

hipoglucemia, anafilaxia, edema angioneurótico y erupciones bullosas (incluyendo eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica). En algunos modos de realización, los efectos adversos se eliminan parcialmente. Tal y como se usa aquí, la frase “se elimina parcialmente” hace referencia a una reducción
 5 en la intensidad, alcance o duración del efecto adverso de al menos 25%, 50%, 75%, 85%, 90% o preferiblemente 95%. En algunos modos de realización, los efectos adversos se eliminan completamente. A los expertos en la materia se les atribuye la habilidad de detectar y clasificar la intensidad, alcance o duración de los efectos adversos así como el grado de mejora de un efecto adverso. En algunos modos de
 10 realización, se mejoran dos o más efectos adversos.

[0069] En algunos modos de realización, los métodos de la presente invención minimizan los efectos adversos gastrointestinales o efectos adversos hepatobiliares. En algunos modos de realización, los métodos minimizan al menos uno de entre
 15 esteatorrea, calambres abdominales, distensión, pruebas de función hepática elevadas, hígado graso menor, acumulación de grasa hepática, polineuropatía, neuropatía periférica, rabdomiolisis, artralgia, mialgia, dolor torácico, rinitis, mareos, artritis, edema periférico, gastroenteritis, pruebas de función hepática anormales, colitis, hemorragia rectal, esofagitis, eructación, estomatitis, dolor biliar, queilitis, úlcera duodenal, disfagia, enteritis, melena, hemorragia de la encía, úlcera de estómago,
 20 tenesmo, estomatitis ulcerosa, hepatitis, pancreatitis, ictericia colestática, parestesia, amnesia, libido reducida, labilidad emocional, incoordinación, tortícolis, parálisis facial, hiperquinesia, depresión, hiperestesia, hipertonia, calambres en las piernas, bursitis, tenosinovitis, miastenia, contractura tendinosa, miositis, hiperglucemia, creatina fosfoquinasa aumentada, gota, aumento de peso, hipoglucemia, anafilaxia, edema
 25 angioneurótico y erupciones bullosas (incluyendo eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).

[0070] En algunos modos de realización, la minimización de uno o más efectos adversos tiene lugar en 2 semanas desde inicio del tratamiento. En algunos modos de
 30 realización, la minimización de uno o más efectos adversos tiene lugar en 3 semanas desde inicio del tratamiento.

[0071] En algunos modos de realización, la minimización del efecto secundario se determina valorando el grado, la intensidad, el alcance o la duración mediante un cuestionario al sujeto.

[0072] La presente invención también presenta métodos para inhibir la MTP en un
 35 sujeto reduciendo los efectos adversos que comprenden administrar al sujeto una

cantidad de inhibidor de MTP eficaz para inhibir la MTP. En algunos modos de realización, el inhibidor de MTP se administra por vía oral.

[0073] La presente invención presenta además un kit para tratar un trastorno asociado a la hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia en un sujeto. En algunos modos de realización el kit comprende al menos tres juegos de unidades de dosificación de un inhibidor de MTP, en el que el primer juego de unidades de dosificación proporciona 0,03 mg/kg/día para un primer intervalo, un segundo juego de unidades de dosificación proporciona 0,1 mg/kg/día para un segundo intervalo, un tercer juego de unidades de dosificación proporciona 0,3 mg/kg/día para un tercer intervalo; y b) instrucciones de uso. En algunos modos de realización, el kit además comprende un cuarto juego de unidades de dosificación, dicho cuarto juego proporciona 1,0 mg/kg/día para un cuarto intervalo. En algunos modos de realización, el kit además comprende un recipiente para almacenar los juegos de unidades de dosificación de acuerdo con un calendario para su administración.

[0074] En algunos modos de realización, el kit comprende un primer juego de unidades de dosificación que proporciona 6,25 mg/día para un primer intervalo, un segundo juego de unidades de dosificación que proporciona 12,5 mg/día para un segundo intervalo, un tercer juego de unidades de dosificación que proporciona 25 mg/día para un tercer intervalo, un cuarto juego de unidades de dosificación que proporciona 37,5 mg/día para un cuarto intervalo y un quinto juego de unidades de dosificación que proporciona 50 mg/día para un quinto intervalo.

[0075] Cada juego de unidades de dosificación comprende unidades de dosificación suficientes para administrar la dosificación deseada al sujeto durante la duración del periodo para la dosis específica. Por ejemplo, si un nivel de dosificación de 25 mg/día ha de administrarse al sujeto durante 2 semanas, el juego de unidades de dosificación para los 25 mg/día puede incluir 14 unidades de dosificación de 25 mg. De forma alternativa, el juego puede incluir 70 unidades de dosificación de 5 mg.

[0076] En algunos modos de realización el kit comprende además uno o más de otros compuestos modificadores de lípidos para el tratamiento de un trastorno asociado a la hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia.

[0077] Para una administración oral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser en forma de dosis sólidas, por ejemplo, comprimidos (tanto para tragar como para masticar), píldoras o cápsulas, preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables y portadores tales como agentes aglutinantes (p. ej. almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona,

hidroxipilmetilcelulosa y similares), de relleno (p. ej. lactosa, celulosa microcristalina, fosfato cálcico y similares), lubricantes (p. ej. estearato de magnesio, talco, sílice y similares), agentes desintegrantes (p. ej. almidón de patata, gliconato de almidón sódico y similares), mojantes (p. ej. laurilsulfato sódico) y similares. Tales comprimidos
5 pueden estar revestidos por métodos ya conocidos en la materia.

[0078] La dosis administrada puede ajustarse según la edad, el peso y el estado del paciente, así como la vía de administración, la forma de dosificación y el régimen y el resultado deseado. En algunos modos de realización, las dosis administradas al sujeto se ajustan hasta que se alcanza un criterio de valoración deseado.

10 **[0079]** La preparación y formulaciones de los inhibidores se detallan a continuación, anteriormente y en la solicitud de patente canadiense nº de serie 2.091.102; solicitud estadounidense nº de serie 117.362; WO 92/26205 publicada el 29 de agosto, 1996, solicitud estadounidense nº de serie 472.067, presentada el 6 de junio, 1995, solicitud estadounidense nº de serie 548.811, presentada el 11 de enero, 1996, solicitud
15 provisional estadounidense nº de serie 60/017.224, presentada el 9 de mayo, 1996; solicitud provisional estadounidense nº de serie 60/017.253, presentada el 10 de mayo, 1996; solicitud provisional estadounidense nº de serie 60/017.254, presentada el 10 de mayo, 1996; solicitud provisional estadounidense nº de serie 60/028.246, presentada el 1 de octubre, 1996; patente estadounidense 5.595.872, patente
20 estadounidense 5.712.279, patente estadounidense 5.739.135; patente estadounidense 5.789.197; patente estadounidense 5.883.109 y patente estadounidense 6.066.653.

[0080] Para una administración vía oral, se obtendrá un resultado satisfactorio empleando un inhibidor de MTP en una cantidad diaria que varía de entre 0,01 mg/kg
25 aproximadamente hasta 100 mg/kg aproximadamente y preferiblemente entre 0,1 mg/kg aproximadamente hasta 75 mg/kg aproximadamente, de una a cuatro veces al día.

[0081] Para una administración vía parenteral, el inhibidor de MTP se empleará en una cantidad diaria que varía de entre 0,005 mg/kg aproximadamente hasta 10 mg/kg
30 aproximadamente y preferiblemente entre 0,005 mg/kg aproximadamente hasta 8 mg/kg aproximadamente, de una a cuatro veces al día.

[0082] Los compuestos modificadores de lípidos adicionales, cuando estén presentes, se emplearán en dosis normalmente empleadas como indica la PDR, para cada uno de dichos agentes con una cantidad que varía de entre 2 mg aproximadamente hasta
35 7500 mg aproximadamente, de entre 2 mg aproximadamente hasta 4000 mg

aproximadamente o de entre 10 mg aproximadamente hasta 5000 mg aproximadamente.

[0083] El inhibidor de MTP y otros compuestos modificadores de lípidos se emplearán juntos con la misma forma de dosificación oral o en formas de dosificación separadas
5 tomadas a la vez.

[0084] Las composiciones descritas anteriormente puede ser administradas en formas de dosificación como se ha descrito anteriormente en una única dosis o divididas entre una y cuatro veces al día.

[0085] Las unidades de dosificación incluyendo comprimidos, píldoras o cápsulas, de
10 varios tamaños pueden prepararse, p. ej. de entre 2 a 10000 mg aproximadamente de peso total, conteniendo una o ambas sustancias activas dentro de los rangos descritos anteriormente, con un restante que es un portador fisiológicamente aceptable de otros materiales según la práctica farmacéutica aceptada. Por supuesto, los comprimidos pueden estar ranurados para proporcionar dosis fraccionales. Las cápsulas de gelatina
15 se formulan de forma similar.

[0086] En algunos modos de realización, el inhibidor de MTP y otros compuestos modificadores de lípidos se presentan con la misma unidad de dosificación en forma de unidad de dosificación divisible. Por ejemplo, en algunos modos de realización un comprimido ranurado puede proporcionar la unidad de dosificación. De acuerdo con la
20 instrucción de un médico u otro profesional médico, al sujeto se le indicará que tome una parte de la unidad de dosificación, en donde esa parte proporcionará el nivel de dosificación deseado para un intervalo concreto. En el siguiente intervalo, al paciente se le indicará que tome dos o más partes de esa unidad de dosificación en donde esas dos o más partes proporcionarán el nivel de dosificación deseado para ese intervalo.

[0087] Las formulaciones líquidas pueden también prepararse disolviendo o suspendiendo una o la combinación de sustancias activas en un vehículo líquido convencional aceptable para la administración farmacéutica con el fin de proporcionar la dosificación deseada en una a cuatro cucharaditas.

[0088] Tales formas de dosificación pueden administrarse al paciente en un régimen
30 de entre una a cuatro dosis al día.

[0089] De acuerdo con algunos modos de realización, para regular de forma más precisa el calendario de dosificación, las sustancias activas pueden administrarse de forma separada en unidades de dosificación a la vez o en horas coordinadas cuidadosamente. Ya que los niveles de sangre se refuerzan y se mantienen con un
35 calendario de administración regulado, se consigue el mismo resultado con la

presencia simultánea de las dos sustancias. Las sustancias respectivas pueden formularse individualmente en formas de unidad de dosificación separadas de forma similar a la descrita anteriormente.

5 **[0090]** Combinaciones fijas de inhibidores de MTP y otros compuestos modificadores de lípidos son más adecuadas y preferidas, especialmente en forma de comprimido o píldora para una administración vía oral.

[0091] Al formular las composiciones, las sustancias activas, en las cantidades descritas anteriormente, se elaboran según la práctica farmacéutica aceptada con un vehículo, portador, excipiente, aglutinante, conservante, estabilizador, sazoador, etc.
10 fisiológicamente aceptables con la forma de unidad de dosificación concreta.

[0092] Ejemplos ilustrativos de los adyuvantes que se pueden añadir en las pastillas son los siguientes: un aglutinante como goma, goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; un excipiente como el fosfato dicálcico o celulosa; un agente desintegrante como el almidón de maíz, el almidón de patata, el ácido algínico o similares; un lubricante como el ácido esteárico o el estearato de magnesio; un agente edulcorante como sacarosa, aspartamo, lactosa o sacarina; un agente saborizante como la naranja, la menta, aceite de gaulteria o cereza. Cuando la forma de la unidad de dosificación es una cápsula, puede contener además de los materiales del tipo anterior un líquido portador tal como aceite. Otros materiales pueden estar presentes
15 como revestimientos o para modificar de otra manera la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, comprimidos o cápsulas pueden estar revestidos con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe de elixir puede contener el portador, glicerol como solubilizante, sacarosa como agente edulcorante, metilparabeno y propilparabeno como conservantes, un colorante y un saborizante como cereza o naranja.

25 **[0093]** Algunas de las sustancias activas descritas anteriormente forman conocidas sales farmacéuticamente aceptables como el metal alcalino y otras sales básicas comunes o sales adicionales, etc. Las referencias a las sustancias base están destinadas a incluir estas sales comunes conocidas por ser considerablemente equivalentes al compuesto original.

30 **[0094]** Las formulaciones como se describen anteriormente se administrarán durante un periodo prolongado, es decir, tanto como dure la deficiencia de lipasa ácida. También pueden emplearse formas de liberación sostenida de tales formulaciones que pueden proporcionar tales cantidades de forma quincenal, semanal, mensual y similar.

[0095] Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben
35 interpretarse para limitar la invención de ningún modo.

EJEMPLOS**[0096] EJEMPLO 1**

[0097] Las formulaciones adecuadas para la administración vía oral se preparan como se describe a continuación.

- 5 **[0098]** Las cápsulas que contienen 1 mg del inhibidor MTP BMS-201038 y las cápsulas que contienen 50 mg de BMS-201038 se producen a partir de los siguientes ingredientes.

	Cápsula 1 mg	Cápsula 50 mg
	Cant. (mg/ cápsula)	Cant. (mg/ cápsula)
BMS-201038*	1,1	56,9
Hidrato de lactosa, NF	alrededor de 30,2	alrededor de 99,9
Anhidro de lactosa, NF	47,3	0,0
Celulosa microcristalina, NF	10,0	50,0
Almidón pregelatinizado, NF	5,0	25,0
Gliconato de almidón sódico, NF	5,0	12,5
Dióxido de silicio coloidal, NF	1,0	5,0
Estearato de magnesio, NF	0,3	0,6
Agua depurada, USP o	c.s.	c.s.
Agua inyectable, USP	c.s.	c.s.
Gray, Opaco, Tamaño #0	Una cápsula	Una cápsula
Peso de llenado total	100,0	250,0

(*) En una cápsula de 1 mg esta cantidad está expresada con respecto a la cantidad de sal de ácido metanosulfónico por cápsula al 100% de potencia. En una cápsula de 50 mg, esta cantidad está expresada con respecto a la base libre. Esto es equivalente a 1 mg y 50 mg (cápsula de 1 mg y cápsula de 50 mg respectivamente) de la base libre.

- 10 **[0099]** El inhibidor MTP BMS-201038 y el dióxido de silicio coloidal se mezclan en un mezclador adecuado con hidrato de lactosa, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y una parte del gliconato de almidón sódico. La mezcla resultante se granula por vía húmeda con agua. La granulación por vía húmeda se seca en un secador adecuado. La parte restante del gliconato de almidón sódico se añade a la
- 15 granulación y se mezcla con ella. Se añade el estearato de magnesio a la granulación y se mezcla con la misma. La mezcla resultante se rellena en las cápsulas.

[0100] EJEMPLO 2

[0101] Los comprimidos de pravastatina (10, 20 o 40 mg como se describe en el PDR 2004) y los comprimidos del inhibidor de MTP (BMS-201038) pueden administrarse como una combinación de acuerdo con las instrucciones de la presente invención.

5 Además, los comprimidos del inhibidor de MTP y la pravastatina se pueden moler en polvo y usarse juntas como una única cápsula.

[0102] EJEMPLO 3

[0103] Los comprimidos de simvastatina (10, 20 o 40 mg como se describe en el PDR 2004) y los comprimidos del inhibidor de MTP (BMS-201038) pueden administrarse

10 como una combinación de acuerdo con las instrucciones de la presente invención. Además, los comprimidos del inhibidor de MTP y la simvastatina se pueden moler en polvo y usarse juntas como una única píldora, cápsula o comprimido.

[0104] EJEMPLO 4

[0105] Los comprimidos de ezetimiba (10 mg como se describe en el PDR 2004) y los comprimidos del inhibidor de MTP (BMS-201038) pueden administrarse como una

15 combinación de acuerdo con las instrucciones de la presente invención. Además, los comprimidos del inhibidor de MTP y la ezetimiba se pueden moler en polvo y usarse juntas como una única píldora, cápsula o comprimido.

[0106] EJEMPLO 5

[0107] Los comprimidos que contienen 500 mg de clofibrato por sí solo o en combinación con 10 mg de BMS-201038 pueden emplearse en formas de dosificación separadas o combinadas en forma de un sola cápsula.

20

[0108] EJEMPLO 6

[0109] Para evaluar las lecturas farmacodinámicas del tratamiento de acuerdo con la presente invención, los efectos del tratamiento con BMS-201038 en 4 niveles de dosis (0,03, 0,1, 0,3 y 1,0 mg/kg de peso ponderal) sobre el estado nutricional, el contenido de grasa hepática y la función pulmonar pueden determinarse por:

25

(a) Contenido de grasa hepática medido por IRM\imagen por resonancia magnética nuclear (IRMN);

30 (b) Función pulmonar medida por una espirometría mediante la prueba de capacidad de difusión de monóxido de carbono;

(c) Estado nutricional medido por los niveles séricos de vitaminas liposolubles A, D y E;

(d) Tiempo de protrombina (prueba INR) para evaluar el estado de la vitamina K; y ácido linoleico fosfolípido en plasma, ácido araquidónico, ácido alfa-linolénico y

35

ácido eicosapentaenóico por cromatografía de gases para evaluar la toma de ácido graso esencial.

[0110] EJEMPLO 7

[0111] Veinte (20) sujetos se distribuyen al azar con una relación de 3:1 de BMS-201038 (n=15) o placebo (n=5) de manera a doble ciego durante 11-15 semanas dependiendo del peso tal y como se describe a continuación. Al final de las 11 o 15 semanas, sujetos asignados con BMS continuarán tomando la dosis máxima tolerada para el resto del estudio (hasta la semana 39). Para los pacientes tratados con BMS-201038, el fármaco en estudio se iniciará a 6,25 mg/d durante 1 semana y después de titulará en aumento hasta 12,5 mg/día durante 2 semanas seguido por 25 mg/día durante 4 semanas y después 50 mg/día durante 4 semanas. Los sujetos tratados con BMS-201038 cuyo peso está entre 62,5 y 74,9 kg titularán en aumento hasta 62,5 mg/día durante 4 semanas adicionales. Los sujetos tratados con BMS-201038 cuyo peso es ≥ 75 kg, titularán en aumento entre 50 mg y 75 mg/día durante 4 semanas adicionales. Los sujetos cuyo peso es $< 62,5$ kg mantendrán los 50 mg/d (o la dosis máxima tolerada) durante las 28 semanas restantes. Los sujetos que titularán en aumento hasta 62,5 mg/d o 75 mg/día mantendrán esta dosis (o la dosis máxima tolerada) durante las 24 semanas restantes.

[0112] Los sujetos distribuidos al azar con placebo tomarán placebo equivalente durante 15 semanas. Tras este periodo de tiempo, los sujetos tratados con placebo empezarán a tomar BMS-201038 siguiendo el mismo calendario detallado anteriormente para los primeros pacientes tratados con BMS-201038. Después de que el calendario de titulación de las dosis se complete en la semana 26 o 30 dependiendo del peso, los sujetos tomarán la dosis máxima tolerada durante el resto del estudio (hasta la semana 39) para que todo el estudio para todos los sujetos tenga una duración de 39 semanas.

[0113] EJEMPLO 8

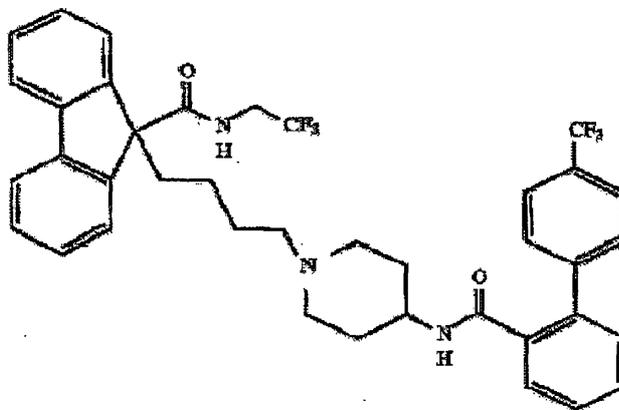
[0114] La tolerabilidad y por tanto la efectividad del BMS-201038 parece ser dependiente del régimen de dosificación. En la fase II del estudio usando BMS-201038 en pacientes con hipercolesterolemia primaria, una dosificación de 25 mg por día durante 4 semanas producía síntomas gastrointestinales clínicamente significativos (esteatorrea, calambres abdominales y distensión) y síntomas hepato biliares estadísticamente significativos (pruebas de función hepática elevadas e hígado graso menor) en algunos pacientes que recibieron el fármaco del estudio. Apareció que el grado de tanto los síntomas gastrointestinales como relacionados con la grasa

hepática se debían en parte al diseño del estudio, especialmente al régimen de dosificación. BMS-201038 es un potente inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP) tanto intestinal como hepática. Aunque la falta de una toma de grasas dietéticas controlada de forma adecuada contribuyó a los síntomas gastrointestinales, es posible que proporcionar una dosis inicial de 25 mg/día también contribuyera. Comenzar con una dosis inferior y titularla en aumento lentamente puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal así como proporcionar tiempo para que el hígado regule la inhibición de MTP, quizás disminuyendo la acumulación de grasa hepática. Esta teoría se llevó a cabo al diseñar un estudio que investigaba la seguridad, tolerabilidad y eficacia de BMS-201038 en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo).

[0115] Seis pacientes con HFHo se inscribieron y completaron el estudio por protocolo. Los sujetos recibieron una dosificación diaria de 4 dosis de BMS-201038 (0,03, 0,1, 0,3 y 1,0 mg/kg) durante 4 semanas con cada dosis. Elegimos una dosis baja inicial (0,03 mg/kg) que aunque no se espera que fuera eficaz, era una dosis que se esperaba que fuera segura y bien tolerada (~2,1 mg en un hombre de 70 kg). Las tres dosis restantes se elegían calculando $\frac{1}{2}$ log de la dosis previa. Elegimos una dosis mayor de 1 mg/kg basados en los datos del estudio animal de Wetterau y compañeros que revelaba una reducción del colesterol LDL mayor del 80% usando 10 mg/kg, con un ED₅₀ de 1,9 mg/kg. Los 6 sujetos toleraron el fármaco hasta la máxima dosis con poca o ninguna esteatorrea. Aunque todos los sujetos mostraban con la IRMN aumentos en la grasa hepática que dependían de la dosis, el aumento desde el inicio a las 4 semanas de 1 mg/kg se varió entre 3-37%. Tres de los 6 sujetos experimentaron aumentos importantes en las transaminasas hepáticas, pero solo 1 sujeto tuvo un aumento persistente que requirió una reducción de la dosis temporal. Este sujeto también sufrió el mayor aumento de grasa hepática que podría haberse visto agravado por un consumo importante de alcohol de manera regular. Con las dos dosis más altas, el porcentaje medio de cambios en los lípidos entre los 6 sujetos fue: colesterol total $-30 \pm 9\%$ y $-58 \pm 8,5\%$, colesterol que no es HDL $-31 \pm 9\%$ y $-60 \pm 8,8\%$ y apoB $-15 \pm 16\%$ y $-55 \pm 13\%$, respectivamente. Estos datos indican que los síntomas de esteatorrea y grasa hepática pueden reducirse de forma importante empezando con una dosis baja con una titulación en aumento gradual.

Reivindicaciones

1. Uso de un inhibidor de MTP en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno asociado a la hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia, en el que dicho tratamiento comprende la administración a dicho sujeto de al menos tres dosis de dicho inhibidor de MTP que aumentan gradualmente.
2. Inhibidor de MTP para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno asociado a la hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia, en el que dicho tratamiento comprende la administración a dicho sujeto de al menos tres dosis de dicho inhibidor de MTP que aumentan gradualmente.
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 o inhibidor de MTP para su uso de acuerdo con la reivindicación 2 en el que el trastorno es hipercolesterolemia grave.
4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 3 o inhibidor de MTP para su uso de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3 en el que uno o más de entre colesterol total, LDL, triglicéridos (Tg) en ayunas, VLDL, lipoproteína (a) (Lp(a)) y apolipoproteínas A-I, A-II, B y E se reducen al menos un 15% como resultado de dicho tratamiento, comparado con los niveles de control.
5. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 3 o inhibidor de MTP para su uso de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3 en el que uno o más de entre colesterol total, LDL, triglicéridos (Tg) en ayunas, VLDL, lipoproteína (a) (Lp(a)), y apolipoproteínas A-I, A-II, B y E se reducen al menos un 25% como resultado de dicho tratamiento, comparado con los niveles de control.
6. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y de la 3 a la 5 o inhibidor de MTP para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 2 a la 5 en el que dicho inhibidor de MTP tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el nitróxido de piperidina del

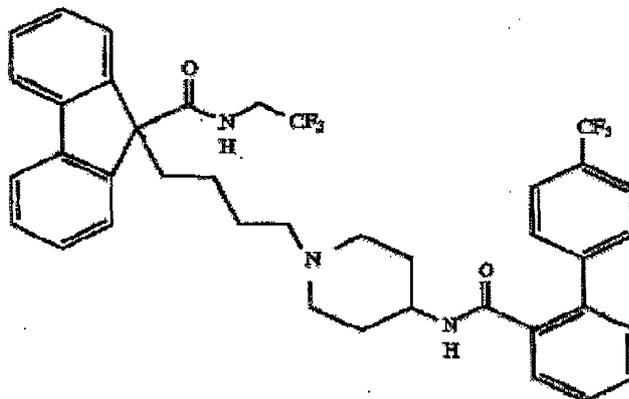
mismo.

7. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y de la 3 a la 6 o inhibidor de MTP para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 2 a la 6 en el que dicho inhibidor de MTP se administra por vía oral.
- 5 8. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y de la 3 a la 7 o inhibidor de MTP para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 2 a la 7 en el que dichas dosis que se van incrementando comprenden al menos un primer nivel de dosis, un segundo nivel de dosis y un tercer nivel de dosis.
9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8 o inhibidor de MTP para su uso de acuerdo
10 con la reivindicación 8 en el que dichas dosis que se van incrementando comprenden además un cuarto nivel de dosis.
10. Uso de acuerdo con la reivindicación 8 o inhibidor de MTP para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 en el que dichas dosis que se van incrementando comprenden además un cuarto y un quinto nivel de dosis.
- 15 11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10 o inhibidor de MTP para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 en el que el primer nivel de dosis es de 6,25 mg/día, el segundo nivel de dosis es de 12,5 mg/día, el tercer nivel de dosis es de 25 mg/día, el cuarto nivel de dosis es de 37,5 mg/día y el quinto nivel de dosis es de 50 mg/día.
- 20 12. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y de la 3 a la 10 o inhibidor de MTP para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 2 a la 10 en el que cada uno de dichos niveles de dosis que se aumentan no superan más del 50% del nivel de dosis que le sigue a continuación.
13. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y de la 3 a la 10 o
25 inhibidor de MTP para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 2 a la 10 en el que cada uno de esos niveles de dosis que se aumentan no superan más del 20% del nivel de dosis que le sigue a continuación.
14. Uso de acuerdo con la reivindicación 10 o inhibidor de MTP para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 en el que el primer nivel de dosis es de unos 2 a
30 unos 13 mg/día, el segundo nivel de dosis es de unos 5 a unos 30 mg/día, el tercer nivel de dosis es de unos 10 a unos 50 mg/día, el cuarto nivel de dosis es de unos 20 a unos 60 mg/día y el quinto nivel de dosis es de unos 30 a unos 75 mg/día.
- 35 15. Uso de acuerdo con la reivindicación 9 o inhibidor de MTP para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el primer nivel de dosis es de 12,5 mg/día, el

segundo nivel de dosis es de 25 mg/día, el tercer nivel de dosis es de 37,5 mg/día, el cuarto nivel de dosis es de 50 mg/día.

- 5
- 16.** Uso de acuerdo con la reivindicación 8 o inhibidor de MTP para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 en el que el primer nivel de dosis es de 6,25 mg/día, el segundo nivel de dosis es de 12,5 mg/día, el tercer nivel de dosis es de 50 mg/día.
- 17.** Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y de la 3 a la 16 o inhibidor de MTP para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 2 a la 16 en el que dicho inhibidor de MTP se administra a dicho sujeto en combinación con otro compuesto modificador de lípidos.
- 10 **18.** Uso de acuerdo con la reivindicación 17 o inhibidor de MTP para su uso de acuerdo con la reivindicación 17 en el que los compuestos modificadores de lípidos se seleccionan del grupo formado por inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de la absorción del colesterol, ezetimiba, inhibidores de escualeno sintetasa, fibratos, secuestradores de ácidos biliales, estatinas, probucol y
- 15 derivados, niacina, derivados de niacina, agonistas PPAR alfa, fibratos, agonistas PPAR gamma, tiazolidinedionas e inhibidores de proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP).
- 19.** Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y de la 3 a la 16 o inhibidor de MTP para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones
- 20 de la 2 a la 16 en el que cada nivel de dosis se administra al sujeto por periodos de entre aproximadamente 1 a 4 semanas.
- 20.** Uso de acuerdo con la reivindicación 17 o inhibidor de MTP para su uso de acuerdo con la reivindicación 17 en el que el inhibidor de MTP y los compuestos modificadores de lípidos están presentes en la misma unidad de dosificación.
- 25 **21.** Uso de un inhibidor de MTP en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno seleccionado del grupo formado por hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia familiar homocigota/heterocigota.
- 22.** Inhibidor de MTP para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno seleccionado del grupo formado por hipertrigliceridemia o
- 30 hipercolesterolemia familiar homocigota/heterocigota.
- 23.** Uso de acuerdo con la reivindicación 21 o inhibidor de MTP para su uso de acuerdo con la reivindicación 22 en el que dicho inhibidor de MTP se administra a dicho sujeto en combinación con otro compuesto modificador de lípidos.
- 24.** Uso de acuerdo con la reivindicación 21 o la reivindicación 23 o inhibidor de MTP
- 35 para su uso de acuerdo con la reivindicación 22 o la reivindicación 23 en el que el

inhibidor de MTP tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el nitróxido de piperidina del mismo.

- 5 **25.** Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21, 23 y 24 o inhibidor de MTP para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 22 a la 24 en el que uno o más de entre colesterol total, LDL, triglicéridos (Tg) en ayunas, VLDL, lipoproteína (a) (Lp(a)) y apolipoproteínas A-I, A-II, B y E se reducen al menos un 15%, comparado con los niveles de control.
- 10 **26.** Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 y de la 23 a la 25 o inhibidor de MTP para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 22 a la 25 en el que los compuestos modificadores de lípidos se seleccionan del grupo formado por inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de la absorción del colesterol, ezetimiba, inhibidores de escualeno sintetasa, fibratos, secuestradores de ácidos biliales, estatinas, probucol y derivados, niacina, derivados de niacina, agonistas PPAR alfa, fibratos, agonistas PPAR gamma,
- 15 tiazolidinedionas e inhibidores de proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP).
- 20 **27.** Kit para tratar un trastorno asociado a la hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia en un sujeto, que comprende:
- a) al menos cuatro juegos de unidades de dosificación farmacéuticas de un inhibidor de MTP, en el que el primer juego de unidades de dosificación proporciona 6-25 mg/día para un primer intervalo, un segundo juego de unidades de dosificación proporciona 12,5 mg/día para un segundo intervalo, un tercer juego de unidades de dosificación proporciona 37,5 mg/día para un tercer intervalo, un cuarto juego de unidades de dosificación proporciona 50 mg/día para un cuarto intervalo; e
- 25 b) Instrucciones de uso.

28. El kit de acuerdo con la reivindicación 27 comprende además un quinto juego de unidades de dosificación, dicho quinto juego proporciona 75 mg/día para un quinto intervalo.

29. Kit para tratar un trastorno asociado con la hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia en un sujeto, que comprende:

a) al menos cinco juegos de unidades de dosificación farmacéutica de un inhibidor de MTP,

en el que un primer juego de unidades de dosificación proporciona aproximadamente de 2 a 13 mg/día para un primer intervalo, un segundo juego de unidades de dosificación proporciona aproximadamente de 5 a 30 mg/día para un segundo intervalo, un tercer juego de unidades de dosificación proporciona aproximadamente de 10 a 50 mg/día para un tercer intervalo, un cuarto juego de unidades de dosificación proporciona aproximadamente de 20 a 60 mg/día para un cuarto intervalo, y un quinto juego de unidades de dosificación proporciona aproximadamente de 30 a 75 mg/día para un quinto intervalo; e

b) instrucciones de uso.

30. Kit de acuerdo con la reivindicación 29 en el que el inhibidor de MTP es el inhibidor de MPT como se define en la reivindicación 6.