

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 104**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.02.2014 PCT/NL2014/050068**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2015 WO15119495**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2014 E 14705225 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 3102212**

54 Título: **Inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) y composiciones farmacéuticas que comprenden dicho inhibidor para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.04.2019

73 Titular/es:

**DEZIMA PHARMA B.V. (100.0%)
Minervum 7061
4817 ZK Breda, NL**

72 Inventor/es:

**FORD, JOHN;
ROUND, PATRICK;
KASTELEIN, JOHN;
KAWAGUCHI, ATSUHIRO;
TOMIYASU, KOICHI y
OKA, KOZO**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 710 104 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

Inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) y composiciones farmacéuticas que comprenden dicho inhibidor para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares

5

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) y una preparación farmacéutica que comprende dicho inhibidor de la CETP para su uso en el tratamiento de sujetos que padecen o que tienen un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, en particular, hiperlipidemia o dislipidemia mixta.

10

Antecedentes de la invención

Los estudios epidemiológicos prospectivos han demostrado una fuerte asociación entre los niveles de lipoproteínas de colesterol de baja densidad (LDL-C) y el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) (1). La aplicación posterior de la terapia con estatinas para disminuir estos niveles de LDL-C aterogénicos ha dado como resultado una reducción marcada de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con ECV: cada disminución de 1 mmol/l en LDL-C da como resultado una reducción estimada del 22 % de los eventos de ECV y una reducción del 10 % de la mortalidad por cualquier causa (2). A pesar de estos beneficios impresionantes, persiste una gran carga de enfermedad residual que tiene un gran impacto tanto en los pacientes individuales como en los costes globales de sanidad (3). Se requieren nuevas terapias para reducir aún más este riesgo residual de CVD en los pacientes.

20

Un nuevo enfoque que reduce el LDL-C y eleva los niveles de HDL-C es inhibir la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). La CETP es una proteína plasmática secretada principalmente por el hígado y el tejido adiposo. La CETP media la transferencia de los ésteres de colesterol desde las HDL hasta las partículas que contienen la apolipoproteína B (Apo B) (principalmente LDL y VLDL) a cambio de triglicéridos, disminuyendo de este modo el contenido de colesterol en HDL a favor del de (V)LDL. Por lo tanto, se ha hipotetizado que la inhibición de la CETP retiene los ésteres de colesterol en HDL-C y disminuye el contenido de colesterol de la fracción de Apo B aterogénica.

25

30

A pesar de la evidencia que apoya el potencial de inhibición de la CETP para reducir la morbilidad cardiovascular, el desarrollo clínico de los inhibidores de CETP no ha sido sencillo. El primer compuesto que progresó a los ensayos clínicos de la fase 3 fue torcetrapib que se administró en una dosis de 60 mg. Se demostró que Torcetrapib aumenta el HDL-C en un 72 % y disminuye el LDL-C en un 25 %, pero posteriormente se retiró del desarrollo debido a preocupaciones de seguridad que incluyen un aumento inesperado de eventos cardiovasculares y muerte cuando se combina con atorvastatina, en comparación con la atorvastatina sola (11).

35

Aunque el mecanismo de esos eventos no se comprende por completo, hay cada vez más pruebas de que se pueden haber debido a los efectos no deseados del torcetrapib, tales como una mayor tensión arterial, cambios en los electrolitos (aumento del sodio y bicarbonato y disminución del potasio) y aumento de aldosterona, consistente con la actividad mineralocorticoide (11,12,13,14,15). También hay algunas pruebas de estudios en animales de que torcetrapib aumenta la expresión de endotelina-1, que se ha postulado que ha contribuido al aumento (no significativo) aparente de las muertes por cáncer en el ensayo ILLUMINATE (16,17). Estas observaciones podrían estar relacionadas con la dosis relativamente alta de torcetrapib.

40

45

Posteriormente, otro inhibidor de la CETP, dalcetrapib, entró en los ensayos clínicos de la fase 2b. Se demostró que dalcetrapib era un inhibidor débil que aumentaba el HDL-C en un 30-40 % con efectos mínimos en las concentraciones de LDL-C pero no pareció mostrar los efectos no deseados del torcetrapib (18,19,20). Recientemente, también se terminó el desarrollo del dalcetrapib por motivos de inutilidad en un estudio de la fase 3 en el que se administró el fármaco en una dosis de 600 mg. La falta de eficacia estaba probablemente relacionada con la inhibición modesta de la CETP (18).

50

Otros dos inhibidores de la CETP, anacetrapib y evacetrapib, se encuentran actualmente en los ensayos clínicos de la fase 3. Los datos de los estudios de la fase 2 sugieren que ambos son inhibidores de la CETP sin actividad mineralocorticoide. Se ha demostrado que 200 mg de anacetrapib una vez al día aumentan el HDL C en un 97 % y disminuyen el LDL-C en un 36 % en sujetos sanos en ayunas (21) y 150 mg de anacetrapib una vez al día ha demostrado que aumenta el HDLC en un 139 % y disminuye el LDL-C en un 40 % en los pacientes (22). Evacetrapib (500 mg una vez al día en monoterapia en pacientes) ha demostrado que aumenta el HDL-C en un 129 % y disminuye el LDL-C en un 36 % (23).

60

En los estudios de fase 3 en curso, se está evaluando clínicamente una dosis diaria de 100 mg de anacetrapib, mientras que para evacetrapib se está evaluando una dosis diaria de 130 mg. Tales cantidades relativamente altas de sustancias activas pueden conducir a varios problemas.

Debido al hecho de que se debe administrar una cantidad relativamente alta de los inhibidores de la CETP anteriormente mencionados, las formas de dosificación oral sólida, tales como comprimidos o cápsulas, serán

65

relativamente grandes. Esto causa problemas al tragar dichos comprimidos y cápsulas. Como alternativa, uno puede optar por administrar múltiples comprimidos o cápsulas más pequeñas; sin embargo, esto tiene una influencia negativa en el cumplimiento del paciente y en los costes.

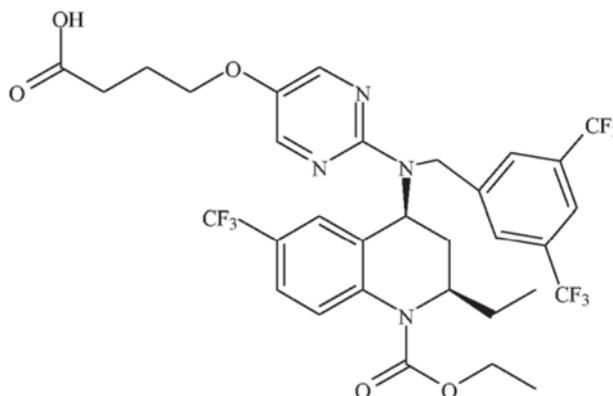
5 Una desventaja adicional del uso de los presentes inhibidores de la CETP es que debido a la dosificación relativamente alta que se debe utilizar para obtener la inhibición de la CETP, pueden ocurrir más efectos secundarios y más fuertes. Esto puede tener una influencia negativa tanto en el bienestar físico del paciente como en su cumplimiento. Además, debido a una biodisponibilidad inferior de los inhibidores de la CETP conocidos, puede ocurrir una variabilidad farmacocinética entre sujetos. Además, como se necesita una dosis relativamente alta para que los inhibidores de la

10 CETP conocidos (como el anacetrapib) sean efectivos, se necesitarán varios años para eliminar estos inhibidores de la CETP del cuerpo (referencia The American Journal of Cardiology disponible en línea el 4 de octubre de 2013: Evaluation of Lipids, Drug Concentration, and Safety Parameters Following Cessation of Treatment With the Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitor Anacetrapib in Patients With or at High Risk for Coronary Heart Disease Antonio M. Gotto Jr. *et al.*).

15 Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad de proporcionar un inhibidor de la CETP potente y bien tolerado y una composición farmacéutica del mismo, que no muestre las desventajas mencionadas anteriormente.

Sumario de la invención

20 Un primer aspecto de la presente invención se refiere al compuesto



25 (en lo sucesivo en el presente documento denominado Compuesto A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de sujetos que padecen o que tienen un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, en el que la dosis del Compuesto A administrada a dichos sujetos varía de 1 a 25 mg al día.

30 Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de sujetos que padecen o que tienen un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, en el que la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable. La dosis de Compuesto A que se debe administrar a sujetos con la composición farmacéutica de acuerdo con la

35 Los estudios clínicos han demostrado que el Compuesto A es un potente inhibidor de la CETP. En comparación con otros inhibidores de la CETP conocidos, solo se necesita una baja dosis de Compuesto A para alcanzar una inhibición de la CETP casi completa. Típicamente, las dosificaciones repetidas una vez al día tan bajas como 2,5 mg de Compuesto A han demostrado ser ya suficientes para alcanzar una inhibición de la CETP casi completa. Estas son dosificaciones considerablemente inferiores que las que tenían que utilizarse para otros inhibidores de la CETP.

40 Además, los estudios clínicos han demostrado también que el Compuesto A está bien tolerado y no produce efectos secundarios graves. Por ejemplo, no se observaron efectos clínicamente significativos en la tensión arterial ni en la frecuencia cardíaca, y el Compuesto A no parece tener un efecto sobre las concentraciones de electrolitos o aldosterona en el suero. Los estudios clínicos demostraron que el Compuesto A no sufre efectos en los alimentos y que la dosis reivindicada no muestra efectos residuales prolongados en el cese de la dosificación.

45 Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica *per se*, cuya composición comprende 1 a 25 mg de Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un cuarto aspecto de la presente invención se refiere a un método para preparar tal composición.

Definiciones

5 La expresión "*composición farmacéutica*" como se usa en el presente documento tiene su significado convencional y se refiere a una composición que es farmacéuticamente aceptable.

10 La expresión "*farmacéuticamente aceptable*" como se usa en el presente documento tiene su significado convencional y se refiere a compuestos, material, composiciones y/o formas de dosificación, que son, dentro del alcance del buen criterio médico adecuados para el contacto con los tejidos de mamíferos, especialmente seres humanos, sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y otras complicaciones problemáticas proporcionales a una relación razonable de beneficio/riesgo.

15 La expresión "*cantidad terapéuticamente eficaz*" como se usa en el presente documento tiene su significado convencional y se refiere a una cantidad o concentración que es eficaz para producir el efecto deseado en un mamífero, por ejemplo, para reducir, eliminar, tratar, prevenir o controlar los síntomas de una enfermedad o afección que afecta a un mamífero, en particular, un ser humano.

20 El término "*controlar*" pretende referirse a procesos en los que puede haber una desaceleración, interrupción, detención o parada de la progresión de las enfermedades y afecciones que afectan al mamífero. Sin embargo, "controlar" no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas de la enfermedad y afección, y pretende incluir el tratamiento profiláctico.

25 El término "*excipiente*" como se utiliza en el presente documento tiene su significado convencional y se refiere a un ingrediente farmacéuticamente aceptable, que se usa normalmente en la tecnología farmacéutica para preparar una formulación de dosificación oral granulada, sólida o líquida.

El término "*sal*" como se utiliza en el presente documento tiene su significado convencional e incluye las sales de adición de ácido y de base del Compuesto A.

30 La expresión "*mayor riesgo*" tiene su significado convencional y se refiere a una situación en un sujeto, preferentemente seres humanos, en la que los individuos, ya sea hombres o mujeres, tienen un nivel de colesterol LDL por encima de 2,6 mmol/l, de manera que están expuestos a un mayor riesgo de un evento cardiovascular, en comparación con aquellos con niveles más bajos.

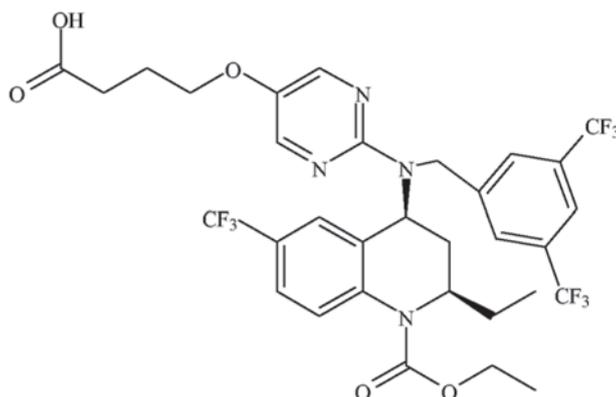
35 El término "*tratamiento*" como se usa en el presente documento tiene su significado convencional y se refiere a un tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

40 La expresión "*enfermedad cardiovascular*" tiene su significado convencional e incluye arteriosclerosis, vasculopatía periférica, hiperlipidemia, dislipidemia mixta, betalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesteremia, hipertrigliceridemia, hipercolesteremia familiar, angina, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, restenosis después de angioplastia, hipertensión, infarto cerebral y accidente cerebrovascular.

45 La expresión "*forma de dosificación unitaria*" tiene su significado convencional y se refiere a una forma de dosificación que tiene la capacidad de administrarse a un sujeto, preferentemente, un ser humano, para ser eficaz, y que puede ser fácilmente manipulada y envasada, permaneciendo como una dosis unitaria física y químicamente estable que comprende el agente terapéutico, es decir, el Compuesto A.

Descripción detallada de la invención

50 Un primer aspecto de la presente invención se refiere al compuesto:



(en lo sucesivo en el presente documento denominado Compuesto A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de sujetos, preferentemente, de seres humanos, que padecen o que tienen un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, en el que la dosis del Compuesto A administrada a dichos sujetos varía de aproximadamente 1 a 25 mg al día.

El Compuesto A como tal se ha descrito ya en la solicitud de patente europea EP1730152, en el que se ha identificado como un inhibidor de la CETP entre muchos otros inhibidores de la CETP. Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que el Compuesto A tiene propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas excepcionalmente buenas en comparación con otros inhibidores de la CETP mencionados en la patente EP 1730152 o usados clínicamente, en particular, el Compuesto A tiene una biodisponibilidad sorprendentemente mejor que otros inhibidores de la CETP conocidos. Se ha encontrado también que el Compuesto A se puede usar eficazmente clínicamente en una dosis relativamente baja de aproximadamente 1 a 25 mg al día, preferentemente 1 hasta e incluyendo 10 mg al día. Dichas dosis se administran preferentemente como una composición farmacéutica que comprende el Compuesto A y un excipiente. La técnica anterior no divulga ni sugiere que sea posible usar inhibidores de la CETP eficazmente a una dosis tan baja. A este respecto se hace referencia a anacetrapib y evacetrapib, que ambos requieren en un entorno clínico dosis de una vez al día de más de 100 mg.

Preferentemente, se usa una dosis de aproximadamente 5 hasta e incluyendo 10 mg de Compuesto A al día, alternativamente una dosis de aproximadamente 5 mg de Compuesto A, una dosis de aproximadamente 10 mg de Compuesto A o una dosis de aproximadamente 25 mg de Compuesto A.

Los estudios clínicos han demostrado que dentro del intervalo de dosificación reivindicado de aproximadamente 1 a 25 mg al día es posible alcanzar una inhibición de la CETP casi completa, un aumento significativo de la concentración de colesterol HDL y una disminución considerable de los niveles de colesterol LDL en sujetos a quienes se les ha administrado el Compuesto A. Los estudios clínicos han demostrado también que estos efectos ya ocurren después de una dosis única de Compuesto A.

Sin embargo, se prefiere administrar a un sujeto que necesite el Compuesto A durante períodos de tiempo extendidos la dosis de una vez al día de aproximadamente 1 a 25 mg, preferentemente, una dosis una vez al día de aproximadamente 5 a 10 mg. Preferentemente, a los sujetos que necesiten el Compuesto A se les administra una dosis diaria de aproximadamente 1 a 25 mg, preferentemente aproximadamente 5 a 10 mg, durante 1, 5, 10, 20, 40, 52, 100 o 200 semanas.

Se prefiere particularmente administrar una dosis de 1 a 25 mg al día a un sujeto que lo necesite, es decir, una persona que padezca enfermedades cardiovasculares o una persona que tenga un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares durante al menos una semana, preferentemente, al menos tres semanas.

Los estudios clínicos también han demostrado que con una dosis relativamente baja de aproximadamente 1 a 25 mg de Compuesto A al día, preferentemente, aproximadamente 5 a 10 mg al día, no apareció ningún efecto adverso grave. Por ejemplo, no se observaron efectos clínicamente significativos en la tensión arterial ni en la frecuencia cardíaca, ni tampoco el Compuesto A pareció tener efectos no deseados en la dosis reivindicada, como en las concentraciones séricas de electrolitos o aldosterona. Se ha demostrado también que la dosis diaria reivindicada de Compuesto A no sufre efectos en los alimentos y que la dosis reivindicada no muestra efectos residuales prolongados en el cese de la dosificación debido a un lavado incompleto del fármaco.

La dosis de aproximadamente 1 a 25 mg de Compuesto A al día, preferentemente, la dosis de aproximadamente 5 a 10 mg, es particularmente adecuada para su uso en el tratamiento de personas que padecen o que tienen un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, tales como arteriosclerosis, vasculopatía periférica, hiperlipidemia, dislipidemia mixta, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesteremia, hipertrigliceridemia, hipercolesteremia familiar, angina, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, restenosis después de angioplastia, hipertensión, infarto cerebral, accidente cerebrovascular.

En vista de una disminución considerable de la actividad de la CETP, la disminución considerable de la concentración en el plasma de colesterol LDL y el aumento significativo de la concentración en el plasma de colesterol HDL, la falta de efectos secundarios y efectos en los alimentos, parece que una dosis diaria de aproximadamente 1 a 25 mg, preferentemente 1 a 10 mg de Compuesto A es particularmente adecuada para su uso en el tratamiento de pacientes que padecen de o que tienen un mayor riesgo de dislipidemia mixta, hiperlipidemia, o en particular hiperlipidemia primaria.

Además del Compuesto A como tal, también pueden usarse las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Las sales farmacéuticamente aceptables de Compuesto A incluyen las sales de adición de ácido y de base del mismo, tales como las sales de calcio, potasio o sodio. Para una revisión de las sales adecuadas, se hace referencia a "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Una sal farmacéuticamente aceptable de Compuesto A se puede preparar fácilmente mezclando las soluciones de Compuesto A y el ácido o base deseados, según sea adecuado. La sal puede precipitarse de la solución y puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar desde completamente ionizada hasta prácticamente no ionizada.

5 La presente invención también se refiere a solvatos aceptables farmacéuticamente de Compuesto A y a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos solvatos para su uso en el tratamiento de sujetos que padecen o que tienen un mayor riesgo de dichas enfermedades cardiovasculares.

10 También dentro del alcance de la invención están los denominados "profármacos" de Compuesto A. Por lo tanto, ciertos derivados de Compuesto A, que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran en el cuerpo pueden convertirse en el Compuesto A que tiene la actividad inhibitoria de la CETP deseada. Dichos derivados se denominan en el contexto de la presente invención "profármacos". Los profármacos de acuerdo con la invención pueden, por ejemplo, producirse reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en el Compuesto A con ciertos restos conocidos por los expertos en la materia como "pro-restos" como se describe por ejemplo en "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

15 La dosis reivindicada de Compuesto A se administra preferentemente por vía oral a sujetos que lo necesiten. Preferentemente, El Compuesto A se administra mediante una composición farmacéutica. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal. Como alternativa, la administración bucal o sublingual también puede emplearse en la que el Compuesto A entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca. Se pueden desarrollar preparaciones farmacéuticas, tal como se describe más adelante, que facilitan la administración oral.

25 Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de sujetos que padecen o que tienen un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, en el que la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable. El Compuesto A y sus sales farmacéuticas o profármacos pueden ser tal y como se ha descrito anteriormente.

30 La dosis de Compuesto A que se debe administrar a sujetos con la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención preferentemente varía de aproximadamente 1 a 25 mg al día, más preferentemente de aproximadamente 5 a 10 mg al día. Como alternativa, se usa una dosis de aproximadamente 5 mg de Compuesto A, una dosis de aproximadamente 10 mg de Compuesto A o una dosis de aproximadamente 25 mg de Compuesto A.

35 Como ya se ha descrito anteriormente, los estudios clínicos han demostrado que con una dosis relativamente baja de Compuesto A, se alcanza una disminución considerable de la actividad de la CETP, una disminución considerable de la concentración en el plasma de colesterol LDL y un aumento significativo de la concentración en el plasma de colesterol HDL. Además, también se ha demostrado que no ocurrieron efectos adversos graves con dicha dosis y que no se observaron efectos en los alimentos y que el Compuesto A no muestra efectos residuales prolongados al cesar la dosificación.

40 La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la presente invención se administra preferentemente al sujeto que lo necesite durante 1, 5, 10, 20, 40, 52, 100 o 200 semanas. Se prefiere particularmente administrar la composición farmacéutica a un sujeto que lo necesite durante al menos una semana, preferentemente, al menos tres semanas.

45 En una realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica se formula en una forma de dosificación unitaria única. La forma de dosificación unitaria única es preferentemente una forma de dosificación oral sólida, tal como un comprimido o una cápsula. Preferentemente, la forma de dosificación unitaria única comprende aproximadamente 1 a 25 mg de Compuesto A, preferentemente, aproximadamente 5 a 10 mg de Compuesto A. Se prefiere particularmente usar una forma de dosificación oral sólida tal como un comprimido o una cápsula que comprende de aproximadamente 1 a 25 mg, preferentemente, aproximadamente 5 a 10 mg de Compuesto A.

50 Las formas de dosificación oral sólidas que se pueden usar dentro del contexto de la presente invención incluyen además de comprimidos y cápsulas, entre otros, pastillas, grageas, píldoras, minicomprimidos, granulados, perlas y gránulos envasados en sobres. Las formas de dosificación oral líquidas que pueden usarse para la preparación farmacéutica de la presente invención incluyen, pero no se limitan a bebidas, soluciones, y emulsiones.

55 La composición farmacéutica para su uso en la presente invención comprende además del Compuesto A también un excipiente, es decir, un ingrediente farmacéuticamente aceptable, que se usa normalmente en la tecnología farmacéutica para preparar formulaciones de dosificación oral granulada, sólida o líquida.

60 Ejemplos de categorías de excipientes incluyen, aunque sin limitación, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, emolientes, cargas y diluyentes. El experto en la técnica puede seleccionar uno o más de los excipientes anteriormente mencionados con respecto a las propiedades particulares deseadas de la forma de dosificación oral granulada y/o

sólida por experimentación rutinaria y sin ninguna carga indebida. La cantidad de cada excipiente usado puede variar dentro de intervalos convencionales en la técnica. Las siguientes referencias, todas las cuales se incorporan en el presente documento como referencia, desvelan técnicas y excipientes utilizados para formular formas de dosificación oral. Véase "The Handbook of Pharmaceutical Excipients", 4ª edición, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association (2003); y "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ª edición, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2000).

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica *per se* que comprende de aproximadamente 1 a 25 mg de Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la composición farmacéutica comprende de 5 a 10 mg de Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El Compuesto A y sus sales farmacéuticas y posibles profármacos aceptables pueden ser tal y como se ha descrito anteriormente.

La composición farmacéutica se formula preferentemente en una forma de dosificación unitaria única como se ha descrito anteriormente. Más preferentemente, la composición se formula como una forma de dosificación oral líquida o como una forma de dosificación oral sólida, lo más preferentemente un comprimido o una cápsula.

En una realización preferente, la composición farmacéutica comprende un comprimido o una cápsula que comprende de aproximadamente 1 a 25 mg, preferentemente 5 a 10 mg de Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un cuarto aspecto de la presente invención se refiere a un método para preparar las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de Compuesto A pueden prepararse por medios normalmente conocidos por el experto en la materia.

La presente invención se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos

Ejemplos

En los siguientes ejemplos, el Compuesto A se estudió en un ensayo *in vitro*, *ex vivo* y clínicamente. Para sintetizar el Compuesto A, se utilizó el método descrito en la solicitud de patente internacional WO2005095409.

Ejemplo 1: *In vitro* y *ex vivo*

Método experimental de ensayo *in vitro*

(a) Preparación de plasma humano

Se obtuvo sangre humana de voluntarios varones sanos usando EDTA al 0,1 % como un anticoagulante, y se centrifugó a 3.000 rpm durante 15 minutos a 4 °C. Se reunió plasma humano, y después se usó para la preparación de HDL marcadas con ³H o se almacenó a -80 °C para el ensayo de CETP hasta el uso. Las HDL marcadas con ³H se prepararon con plasma humano como se describe por Glenn y Melton (Methods in enzymology. 263; 339-351, 1996). La gravedad específica del plasma se midió por un hidrómetro, y se ajustó la densidad a 1,125 g/ml añadiendo KBr sólido. Después de la centrifugación a 100.000 rpm durante 4 horas a 12 °C (rotor: 100,4, Optima TLX, Beckman), se dializó una fracción d > 1,125 g/ml frente a 4 l de tampón Tris-solución salina-EDTA (TSE; 50 mmol/l Tris, 150 mmol/l de NaCl, 2 mmol/l de EDTA, pH 7,4) durante 18 horas a 4 °C. Se añadió [1,2-³H(N)]-Colesterol (37 MBq/ml) a la fracción de plasma dializada en la cantidad de 2 µCi/ml. El tubo se cerró herméticamente con corriente de gas N₂ y se incubó a 37 °C durante 18 horas con agitación suave para permitir la esterificación del colesterol radiomarcado por LCAT endógena. La fracción de plasma incubada se ajustó a d = 1,21 g/ml con KBr sólido, y se centrifugó a 100.000 rpm, 12 °C durante 5 horas. Una fracción de HDL marcadas con ³H se dializó frente a 2 l de TSE a 4 °C durante 18 horas. Se contó la radioactividad de las HDL marcadas con ³H en un contador de centelleo líquido. Las HDL marcadas con ³H se almacenaron a 4 °C hasta el uso.

(b) Ensayo de CETP

La actividad de la CETP se determinó como la tasa de transferencia de CE marcado con ³H de las HDL donantes a las VLDL/LDLceptoras. El plasma humano (94 µl) se preincubó con compuestos disueltos en DMSO (1 µl) 24 horas a 37 °C, y después se incubó durante 4 horas a 4 °C o 37 °C con 5 µl de HDL marcadas con ³H. Cien µl de reactivo de fosfotungstato/MgCl₂ (Wako pure chemical) se añadieron para precipitar lipoproteínas que contenían apoB. Después de la centrifugación a 3.000 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente, la radioactividad del sobrenadante se contó en un contador de centelleo líquido. La actividad de la CETP se determinó como la diferencia de la radioactividad entre las muestras incubadas a 37 °C y 4 °C como sigue: % de inhibición = 100 - {dpm (DMSO a 4 °C - compuestos de prueba a 37 °C) / dpm (DMSO a 4 °C - DMSO a 37 °C)} x 100. Se estimó la concentración alcanzando una inhibición del 50 % de actividad de la CETP (IC₅₀).

Método experimental de ensayo ex vivo(a) Administración de compuesto y recogida de sangre

5 Se utilizaron hámsteres dorados sirios para el experimento después de una aclimatación de 1 semana. Después de un ayuno de una noche, a los animales se les administró por vía oral la suspensión del compuesto en carboximetilcelulosa de sodio al 0,5 % en un volumen de 10 ml/kg. Bajo anestesia profunda con éter, se extrajo la sangre de la aorta abdominal 3 horas después de la administración. Para la preparación de suero, la sangre extraída

10 se transfirió a un tubo de plástico que contenía un activador de coágulos, se dejó en reposo durante 15 minutos a temperatura ambiente y se centrifugó. Las actividades de la CETP en suero se determinaron inmediatamente.

(b) Determinación de la actividad de la CETP en suero ex vivo

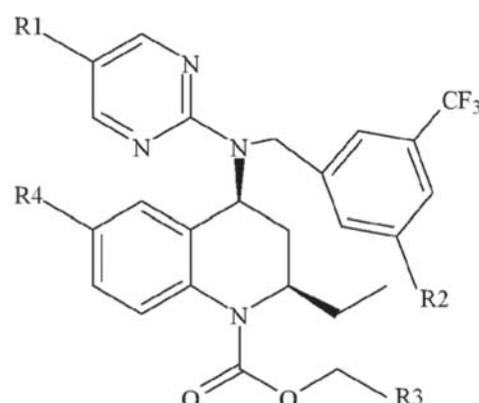
15 Noventa y cinco µl de suero se añadieron a 5 µl de 0,1 mM de solución salina tamponada con fosfato de sodio (pH 7,0) conteniendo 1,5 mM de 5,5'-ditio-bis(ácido 2-nitrobenzoico) en dos placas con fondo en V de 96 pocillos. Se incubó una placa a 4 °C y la otra se incubó a 37 °C. Después de 18 horas de incubación, se mezcló cada muestra con 100 µl de reactivo para la precipitación de lipoproteínas que contenían apolipoproteína B (reactivo fosfotungstato/MgCl₂, Wako pure chemical), se dejó en reposo durante 10 minutos a temperatura ambiente y se

20 centrifugó. El colesterol total (TC) y el colesterol libre (FC) en el sobrenadante se midieron utilizando kits comerciales (Cholesterol E-test wako, y Free Cholesterol E-test wako; Wako pure chemical). Se calculó el éster de colesterol (CE) restando FC a TC. Se determinó la actividad de la CETP mediante la siguiente fórmula: actividad de la CETP = [transferencia de CETP]* / [valor de CE en la muestra de incubación a 4 °C] *transferencia de CETP = [valor de CE en la muestra de incubación a 4 °C] - [valor de CE en la muestra de incubación a 37 °C]

25

(c) Resultados

| ejemplo de compuesto n.º | Elementos estructurales en las posiciones indicadas | | | | IC ₅₀ (µM) <i>in vitro</i> | (% de inhibición) <i>ex vivo</i> |
|--------------------------|---|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| | R1 | R2 | R3 | R4 | | |
| | | | | | plasma humano (24 h de preincubación) | 3 mg/kg (CMC) |
| Compuesto A | | CF ₃ | CH ₃ | CF ₃ | 0,064 | 79,2 |
| 1 | | CF ₃ | CH ₃ | CF ₃ | 0,21 | 57,5 |
| 2 | | CF ₃ | CH ₃ | CF ₃ | 0,23 | 38,4 |
| 3 | | CF ₃ | CH ₃ | CF ₃ | 0,45 | 5,4 |
| 4 | | CF ₃ | CH ₃ | CF ₃ | 0,79 | 8,6 |
| 5 | | CF ₃ | CH ₃ | CF ₃ | 1,7 | 6,2 |
| 6 | | CF ₃ | CH ₃ | CF ₃ | 0,22 | 13,9 |
| 7 | | CF ₃ | | CF ₃ | 0,11 | 25,4 |

| ejemplo de compuesto n.º | Elementos estructurales en las posiciones indicadas | | | | IC ₅₀ (µM) <i>in vitro</i> | (% de inhibición) <i>ex vivo</i> |
|------------------------------|--|----|----|----|---------------------------------------|----------------------------------|
| | R1 | R2 | R3 | R4 | plasma humano (24 h de preincubación) | 3 mg/kg (CMC) |
| La estructura del núcleo es: |  | | | | | |

Ejemplo 2: Estudio aleatorizado doble ciego de sujetos que reciben dosis múltiples de Compuesto A o placebo

Diseño del estudio

5 El estudio clínico fue un estudio de dosis repetidas en 5 grupos de sujetos varones de raza blanca de 18 a 55 años. Cada sujeto recibió una dosis oral única de Compuesto A/placebo en el día 1, seguido de dosis diarias en los días 8 a 35 (5 mg de Compuesto A/placebo - Grupo 1) o días 8 a 28 (1, 2,5, 10 y 25 mg de Compuesto A/placebo - Grupos 2 a 5). Todas las dosis se administraron en el centro de estudio después de un desayuno estándar. Los sujetos en cada grupo de dosis se asignaron para estudiar el tratamiento en una proporción de 10 con Compuesto A a 2 con placebo. Las muestras de sangre de las evaluaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas (actividad de la CETP, concentración de CETP, HDL-C, LDL-C, colesterol total, triglicéridos) se recogieron antes de cada dosis y en intervalos durante todo el estudio hasta 336 horas después de la última dosis. Los puntos finales secundarios farmacodinámicos (que incluyen apolipoproteínas A1, A2, B, y E, HDL2-C, HDL3-C, fosfolípidos, HDL-colesterol libre [HDL-FC], HDL-éster de colesterol [HDL-CE], HDL-fosfolípidos [HDL-PL], HDL-triglicéridos [HDL-TG], y tamaño de partículas de LDL) se midieron a intervalos hasta el último día de dosificación. La orina se recogió para la farmacocinética de la dosis previa y en intervalos hasta 72 horas después de la primera y la última dosis. Se realizaron evaluaciones de seguridad que incluían eventos adversos, presión arterial y frecuencia del pulso, ECG, pruebas de seguridad de laboratorio (incluida la aldosterona) y exámenes físicos en ambos estudios.

Métodos analíticos

Las concentraciones en plasma y orina de Compuesto A se determinaron usando cromatografía líquida validada con métodos de espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS). El límite inferior de cuantificación (LLQ) para ambos ensayos fue 0,500 ng/ml. La concentración en plasma de CETP se determinó usando un método validado de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) con un límite inferior de cuantificación (LLQ) de 0,500 µg/ml. La actividad de la CETP se determinó como la tasa de transferencia de CE marcado con [³H] de las HDL donantes a las VLDL/LDL aceptoras. Se añadieron HDL marcadas con [³H-CE a plasma humano y se incubaron durante 4 horas a 37 °C. Las lipoproteínas no HDL se precipitaron y se separaron de HDL, y se cuantificó la cantidad de radioactividad en el sobrenadante. La actividad de la CETP se determinó como la diferencia de la radioactividad entre las muestras incubadas a 37 °C y 4 °C. HDL-C y LDL-C se midieron mediante ensayo colorimétrico enzimático homogéneo utilizando un analizador Modular (Roche Diagnostics). El colesterol total y los triglicéridos se midieron mediante ensayo enzimático homogéneo utilizando un método de analizador Modular (colesterol oxidasa peroxidasa-peroxidasa aminofenazona fenol [CHOP-PAP]) y un método de glicerol fosfato oxidasa [GPO-PAP], respectivamente. ApoA1, ApoA2, ApoB y ApoE se midieron mediante inmunoturbidimetría usando reactivos de Rolf Greiner Biochemica (Alemania) y suero estándar de N-apoproteína de Siemens (Alemania). El tamaño de partículas de LDL se determinó mediante electroforesis en gel con gradiente. La fracción de HDL se separó mediante un método combinado de ultracentrifugación-precipitación (cuantificación Beta). Las fracciones de HDL-2 y HDL-3 se separaron después mediante ultracentrifugación adicional. El colesterol total en las fracciones de HDL, HDL-2 y HDL-3, el colesterol libre en la fracción de HDL, los triglicéridos en la fracción de HDL y los fosfolípidos en el plasma y la fracción de HDL se midieron usando métodos enzimáticos y reactivos de Diasys Diagnostics (Alemania). Las mediciones se realizaron en un analizador automático Olympus AU600 y se calibraron utilizando estándares secundarios de Roche Diagnostics (colesterol total, triglicéridos) y Diasys Diagnostics (colesterol libre, fosfolípidos), respectivamente. El colesterol esterificado se calculó como la diferencia entre el colesterol total y el colesterol libre.

Análisis estadísticos

5 Los tamaños de muestra para el estudio se eligieron basándose en consideraciones prácticas en lugar de poder estadístico. El número de sujetos en cada grupo se consideró adecuado para evaluar los objetivos principales de cada estudio. Los sujetos se asignaron a Compuesto A o placebo en cada grupo mediante un código de aleatorización generado por ordenador. Los parámetros farmacocinéticos se determinaron mediante métodos no compartimentales utilizando el software WinNonlin versión 4.1 (Pharsight Corporation, EE. UU.). Todos los datos se enumeraron y resumieron por grupo de tratamiento utilizando estadística descriptiva. En el estudio, los porcentajes máximos de cambios desde los valores iniciales en cada nivel de dosis de Compuesto A se compararon con el placebo combinado usando un modelo ANOVA. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando SAS versión 6.12 o superior (SAS Institute Inc. USA).

Resultados farmacocinéticos

15 En el estudio, las concentraciones plasmáticas parecieron aumentar aproximadamente de manera proporcional a la dosis después de dosis únicas de 1 a 25 mg, aunque se observó una no proporcionalidad en el estado estacionario: aumentos de 7 veces, 9 veces y 12 veces en $C_{min,ss}$, $AUC_{0-tau,ss}$ y $C_{max,ss}$, respectivamente, para un aumento de 25 veces en la dosis. T_{max} fue independiente de la dosis con valores medianos de 4 a 6 horas después de la dosis. La variabilidad fue moderada después de la dosificación única y múltiple con CV para C_{max} , C_{min} y los parámetros de AUC siendo $\leq 33\%$. La inspección visual de las concentraciones mínimas sugiere que el Compuesto A se aproximó al estado estacionario en 1 a 2 semanas de dosificación diaria. La vida media terminal de Compuesto A después de la última dosis fue 121 a 151 horas y fue independiente de la dosis. Una vida media similar se observó entre dosis únicas y múltiples de 5 a 25 mg de Compuesto A, respectivamente. El Compuesto A se acumuló con una dosificación de una vez al día de una manera dependiente de la dosis, con un aumento de aproximadamente 6 veces a 1 mg hasta un aumento de 2 veces a 25 mg.

Resultados farmacodinámicos

30 Los parámetros farmacodinámicos iniciales fueron bien equilibrados entre los grupos de tratamiento del estudio. El Compuesto A inhibió fuertemente la actividad de la CETP de una manera dependiente de la dosis después de la dosificación única y repetida. Se observó una inhibición casi completa de la CETP después de dosis repetidas de 2,5, 5, 10 a 25 mg una vez al día de Compuesto A (~92 a 99 %) (**Tabla 1**). Este nivel de inhibición se mantuvo durante todo el periodo de dosificación repetido y el efecto máximo de cada dosis se alcanzó dentro de 1 semana de dosificación una vez al día. La duración de la inhibición después de la última dosis fue dependiente de la dosis, con la actividad acercándose a los niveles iniciales a las 2 semanas después de la dosis más baja (1 mg), pero estando todavía aproximadamente un 50 % por debajo de los valores iniciales a las 2 semanas después de dosificaciones de 10 y 25 mg. Aunque la actividad de la CETP disminuyó con la dosificación de Compuesto A, la concentración de CETP aumentó de una manera dependiente de la dosis después de la dosificación única y múltiple. La concentración de CETP aumentó desde los valores iniciales en 2,5 a 2,8 veces después de 3 semanas de dosificación con 10 mg y 25 mg una vez al día de Compuesto A. Las concentraciones de CETP disminuyeron en paralelo con las concentraciones de fármaco en el plasma. Después del cese de la dosificación del Compuesto A, de modo que las concentraciones se acercaron a los valores iniciales dentro de 2 semanas después de 1 mg y 5 mg de Compuesto A, mientras que las concentraciones todavía fueron aproximadamente 1,4 veces mayores que los valores iniciales a las 2 semanas después de 10 mg y 25 mg de Compuesto A. Los porcentajes máximos de cambios en la actividad de la CETP y las concentraciones de CETP fueron estadísticamente significativamente diferentes del placebo ($p < 0,0001$) en todos los niveles de dosis de Compuesto A (1 a 25 mg).

50 Las concentraciones de HDL-C aumentaron de una manera dependiente de la dosis después de la dosificación múltiple. El Compuesto A una vez al día de 2,5 a 25 mg condujo a aumentos marcados desde el HDL-C inicial de aproximadamente 96 % hasta 140 %. Las concentraciones de LDL-C disminuyeron de una manera dependiente de la dosis con disminuciones máximas desde los valores iniciales de aproximadamente un 40 % hasta un 53 % después de 2,5 a 25 mg una vez al día de Compuesto A. Los porcentajes máximos de cambios desde los valores iniciales fueron estadísticamente significativamente diferentes del placebo ($p < 0,0001$) después de dosis de una vez al día de Compuesto A de 5 a 25 mg para HDL-C y después de 10 y 25 mg para LDL C. Las concentraciones de HDL-C y LDL-C empezaron a volver a los valores iniciales después del cese de la dosificación de Compuesto A consistente con la pérdida de inhibición de CETP. Hubo tendencias que indicaban aumentos relacionados con la dosis en Apo A-1, Apo E, HDL2-C y HDL3-C, y disminuciones en las concentraciones de Apo B. La variabilidad fue alta para todas estas variables; sin embargo, los datos sugieren que los efectos máximos podrían haberse alcanzado con dosis de 5 a 10 mg una vez al día de Compuesto A. No hubo una tendencia relacionada con la dosis en Apo A2 o fosfolípidos, pero hubo aumentos relacionados con la dosis en HDL-FC, HDL-CE y HDL-PL y disminuciones en HDL-TG en el rango de dosis de 1 a 10 mg sin cambios adicionales observados con 25 mg de Compuesto A. No hubo cambios notables en el tamaño de partículas de LDL. Además, no hubo evidencia de ningún efecto relevante en los alimentos, edad, género o etnia en las variables farmacodinámicas.

65

Seguridad

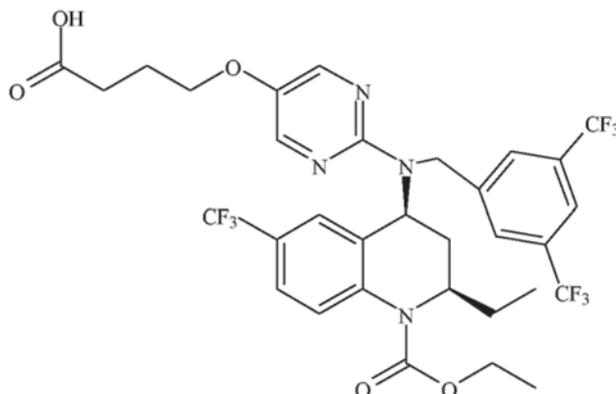
Las dosis repetidas de hasta 25 mg una vez al día fueron bien toleradas en todos los sujetos. No hubo eventos adversos graves y ningún sujeto se retiró debido a los eventos adversos. No hubo efectos clínicamente significativos en la tensión arterial ni en la frecuencia cardíaca, las variables de ECG, el examen físico o las pruebas de seguridad de laboratorio. En particular, el Compuesto A no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones de electrolitos o aldosterona en el suero.

Tabla 1. Porcentaje máximo de cambio desde los valores iniciales para las variables farmacodinámicas primarias para el Compuesto A después de dosis orales repetidas en sujetos sanos varones de raza blanca

| % máximo de cambio desde los valores iniciales en: | Placebo (Grupo 1) N=1 | Placebo (Grupos 2-5) N=8 | Dosis de Compuesto A (una vez al día) | | | | |
|--|-----------------------|--------------------------|---------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | | | 1 mg N=10 | 2,5 mg N=10 | 5 mg N=10 | 10 mg N=10 | 25 mg N=10 |
| Datos de estado estacionario | | | | | | | |
| actividad de la CETP | 21,3 | -8,9 (14,7) | -66,5 (6,4) | -91,6 (6,4) | -90,9 (7,1) | -97,6 (2,9) | -99,4 (1,1) |
| concentración de CETP | 34,9 | 19,5 (18,4) | 128 (34,3) | 144 (22,3) | 215 (50,9) | 249 (49,6) | 280 (47,4) |
| concentración de HDL-C | -2,7 | 10,7 (20,5) | 37,9 (20,6) | 95,6 (30,4) | 118 (33,2) | 140 (36,4) | 136 (43,9) |
| concentración de LDL-C | 25,0 | -8,8 (20,8) | -29,6 (6,9) | -39,1 (14,3) | -41,7 (11,4) | -43,6 (14,6) | -53,2 (15,0) |
| Colesterol total | 1,4 | -8,1 (18,1) | -12,7 (7,1) | -7,9 (14,2) | -1,4 (12,4) | 3,7 (18,2) | 7,5 (17,2) |
| Triglicéridos | -28,8 | -46,1 (20,9) | -50,2 (16,2) | -45,8 (16,5) | -20,3 (20,2) | -22,2 (19,9) | -31,4 (25,8) |
| Los valores son medios (SD) El Grupo 1 recibió 5 mg de Compuesto A/placebo en el Día 1 y en los Días 8 a 42. Los Grupos 2-5 recibieron 1, 2,5, 10 y 25 mg de Compuesto A/placebo en el Día 1 y en los Días 8 a 35. | | | | | | | |

10

NOMBRE QUÍMICO Y FÓRMULA DE COMPUESTO A



5 {ácido 4-[(2-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil] [(2R,4S)-1-(etoxicarbonil)-2-etil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il]amino]pirimidin-5-il]oxi]butanoico}

Referencias

- 10 1. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302:1993-2000.
2. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;13:1670-1681.
- 15 3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics - 2012 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:e12-e230.
4. Johannsen TH, Frikke-Schmidt R, Schou J, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetic inhibition of CETP, ischemic vascular disease and mortality, and possible adverse effects. *J Am Coll Cardio*. 2012;60:2041-2048.
- 20 5. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380:572-580.
- 25 6. Thompson A, Di Angelantonio E, Sarwar N, Erqou S, Saleheen D, Dullaart RPF, Keavney B, Ye Z, Danesh J. *JAMA*. 2008;299:2777-2788.
7. Ridker PM, Pare G, Parker AN, Zee RYL, Miletich JP, Chasman DI. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2:26-33.
- 30 8. Okamoto H, Yonemori F, Wakitani K, Minowa T, Maeda K, Shinkai H. A cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits. *Nature*. 2000;406:203-207.
9. Barter PJ, Rye KA. Cholesteryl ester transfer protein inhibition as a strategy to reduce cardiovascular risk. *J Lipid Res*. 2012;53:1755-1766.
- 35 10. Boehm AE, Kuivenhoven JA, Stroes ESG. The promise of cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibition in the treatment of cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*. 2013; 19:3143-3149.
- 40 11. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:21009-2122.
12. Kastelein JJP, van Leuven SI, Burgess L et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2007;356:1620-1630.
- 45 13. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Brennan DM, Tardif J-C, Nissen SE. Cholesteryl ester transfer protein inhibition, high-density lipoprotein raising, and progression of coronary atherosclerosis. Insights from ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation). *Circulation*. 2008; 118:2506-2514.
- 50 14. Vergeer M, Bots ML, van Leuven SI, Basart DC, Sijbrands EJ, Evans GW, Grobbee DE, Visseren FL, Stalenhoef AF, Stroes ES, Kastelein JJP. Cholesteryl ester transfer protein inhibitor torcetrapib and off-target toxicity: pooled analysis of the rating atherosclerotic disease change by imaging with a new CETP inhibitor (RADIANCE) trials.

Circulation. 2008;118:2515-2522.

- 5 15. Forrest MJ, Bloomfield D, Briscoe RJ et al. Torcetrapib-induced blood pressure elevation is independent of CETP inhibition and is accompanied by increasing circulating levels of aldosterone. *Br J Pharmacol.* 2008;154:1465-1473.
16. Simic B, Hermann M, Shaw SG et al. Torcetrapib impairs endothelial function in hypertension. *Eur Heart J.* 2012;33:1615-1624.
- 10 17. Barter PJ, Rye K-A, Beltangady MS et al. Relationship between atorvastatin dose and the harm caused by torcetrapib. *J Lipid Res.* 2012;53:2436-2442.
18. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M et al. Effects of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2089-2099.
- 15 19. Stein EA, Stroes ES, Steiner G, et al. Safety and tolerability of dalcetrapib. *Am J Cardiol.* 2009;104:82-91.
- 20 20. Lüscher TF, Taddei S, Kaski JC, et al. Vascular effects and safety of dalcetrapib in patients with or at risk of coronary heart disease: the dal-VESSEL randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2012;33:857-65.
21. Krishna R, Bergman AJ, Fallon et al. Multiple-dose pharmacodynamics and pharmacokinetics of anacetrapib, a potent cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor, in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84:679-683.
- 25 22. Bloomfield D, Carlson GL, Aditi Sapre BS et al. Efficacy and safety of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib as monotherapy and coadministered with atorvastatin in dyslipidemic patients. *Am Heart J.* 2009;157:352-360.
- 30 23. Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJP et al. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol. *JAMA.* 2011;306:2099-2109.
- 35 24. Dansky HM, Bloomfield D, Gibbons P et al. Efficacy and safety after cessation of treatment with the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib (MK-0859) in patients with primary hypercholesterolemia or mixed hyperlipidemia. *Am Heart J.* 2011;162:708-716.
25. Florvall G, Basu S, Larsson A. Apolipoprotein A1 is a stronger prognostic marker than HDL and LDL cholesterol for cardiovascular disease and mortality in elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:1262-1266.
- 40 26. Walldius G, Jungner I. Rationale for using apolipoprotein B and apolipoproteins A-1 as indicators of cardiac risk and as targets for lipid-lowering therapy. *Eur Heart J.* 2005;26:210-212.
27. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thiry-person/ten-country panel. *J Intern Med.* 2006;259:247-258.
- 45 28. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010;31:2844-2853.
29. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) and risk of myocardial infarction - genetic epidemiologic evidence of causality. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71:87-93.
- 50 30. The Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke and nonvascular mortality. *JAMA.* 2009;302:412-423.
31. Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: The Copenhagen city heart study. *Circulation.* 2008;117:176-184.
- 55 32. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2013;368:503-512.
33. Jaeger BR, Richter Y, Nagel E et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009;6:229-239.
- 60 34. Krishna, Garg A, Panebianco D et al. Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of anacetrapib, a potent cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68:535-545.
- 65

administrar a los sujetos que lo necesiten varía de aproximadamente 5 mg a 10 mg al día.

5 9. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-8, en la que la dosis de Compuesto A que se debe administrar a los sujetos que lo necesiten es de aproximadamente 5 mg al día o aproximadamente 10 mg al día.

10 10. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en la que la composición se debe administrar a los sujetos que la necesiten durante 1, 5, 10, 20, 40, 52, 100 o 200 semanas.

10 11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en la que la composición se debe administrar a los sujetos que la necesiten durante al menos una semana o al menos tres semanas.

15 12. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-11, en la que la composición farmacéutica se formula como una forma de dosificación unitaria única.

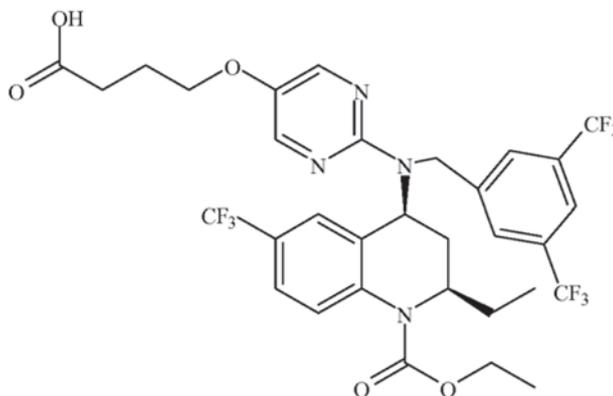
20 13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en la que la forma de dosificación unitaria única comprende de aproximadamente 1 mg a 25 mg, de aproximadamente 5 mg a 10 mg, aproximadamente 5 mg o aproximadamente 10 mg de Compuesto A.

14. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-13, en la que la composición se formula como una forma de dosificación oral sólida.

25 15. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-14, en la que la composición se formula como un comprimido o una cápsula.

16. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-15, para su uso en el tratamiento de sujetos que padecen o que tienen un mayor riesgo de hiperlipidemia o dislipidemia mixta.

30 17. Una composición farmacéutica que comprende de aproximadamente 1 mg a 25 mg del compuesto:



35 (en lo sucesivo en el presente documento: Compuesto A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, en la que la composición comprende de aproximadamente 5 mg a 10 mg de Compuesto A.

40 19. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17-18, en la que la composición comprende aproximadamente 5 mg de Compuesto A o aproximadamente 10 mg de Compuesto A.

45 20. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17-19, en la que la composición se formula como una forma de dosificación unitaria única.

21. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17-20, en la que la composición se formula como una forma de dosificación oral líquida o como una forma de dosificación oral sólida, tal como un comprimido o una cápsula.