

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 969 489**

51 Int. Cl.:

A61K 31/194	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01)		
A61P 3/06	(2006.01)		
A61K 31/20	(2006.01)		
A61K 31/22	(2006.01)		
A61K 31/366	(2006.01)		
A61K 31/40	(2006.01)		
A61K 31/405	(2006.01)		
A61K 31/47	(2006.01)		
A61K 31/505	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.03.2016 PCT/US2016/022694**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2016 WO16149405**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2016 E 16765682 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2023 EP 3270909**

54 Título: **Combinaciones de dosis fija que comprenden ETC1002 y una o más estatinas para tratar o reducir el riesgo cardiovascular**

30 Prioridad:

16.03.2015 US 201562133739 P
11.01.2016 US 201662277403 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.05.2024

73 Titular/es:

ESPERION THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
3891 Ranchero Drive, Suite 150
Ann Arbor, MI 48108, US

72 Inventor/es:

NEWTON, ROGER SCHOFIELD;
ROSENBERG, NOAH LABAN y
MACDOUGALL, DIANE ELAINE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 969 489 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

Combinaciones de dosis fija que comprenden ETC1002 y una o más estatinas para tratar o reducir el riesgo cardiovascular

Antecedentes

Campo de la invención

En el presente documento se describen métodos y composiciones útiles para tratar afecciones cardiovasculares o reducir el riesgo de afecciones cardiovasculares. Las estatinas son la piedra angular de la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, no obstante, las enfermedades cardiovasculares siguen estando entre las principales causas de muerte en los Estados Unidos y otros países del mundo. Millones de personas, solo en los Estados Unidos, padecen una enfermedad o trastorno cardiovascular.

El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) es un factor de riesgo bien establecido de enfermedad cardiovascular. No obstante, muchos pacientes, por ejemplo, aquellos con hipercolesterolemia, no logran reducir el LDL-C a los niveles deseados con las terapias tradicionales. El riesgo cardiovascular residual existente, especialmente observado en pacientes con colesterol alto, y a pesar de los avances de los nuevos medicamentos para reducir el colesterol, ha fomentado la búsqueda de nuevos productos farmacéuticos no tradicionales. Se han desarrollado nuevos fármacos que son eficaces para reducir los niveles de colesterol en el cuerpo humano. Desafortunadamente, estos medicamentos también inducen efectos secundarios negativos. Muchos de los compuestos que han demostrado ser potentes para inhibir las enzimas de la biosíntesis del colesterol también son sistémicamente tóxicos. Así pues, existe la necesidad de nuevas formulaciones farmacéuticas que sean a la vez eficaces y seguras para reducir el colesterol.

Sumario

La presente invención se define en las reivindicaciones.

Las referencias a los métodos de tratamiento de esta descripción se deben interpretar como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usar en estos.

Esta solicitud se refiere a composiciones que comprenden dosis fijas de ETC-1002 y estatinas para usar en métodos para tratar o reducir el riesgo de hipercolesterolemia.

En un aspecto, la presente invención comprende una combinación de dosis fija de: una dosis fija de ETC-1002; y una dosis fija de una o más estatinas seleccionadas de: atorvastatina y rosuvastatina; para usar en un método de tratamiento de la hipercolesterolemia en un sujeto; en donde: la dosis fija de ETC-1002 es de 180 mg; la dosis fija de atorvastatina es de 40 a 80 mg; y la dosis fija de rosuvastatina es de 20 a 40 mg.

En un aspecto, la presente invención es una composición terapéutica que comprende una cantidad terapéutica de: una dosis fija de ETC-1002; y una dosis fija de una o más estatinas seleccionadas de: atorvastatina y rosuvastatina; en donde: la dosis fija de ETC-1002 es de 180 mg; la dosis fija de atorvastatina es de 40 a 80 mg; y la dosis fija de rosuvastatina es de 20 a 40 mg.

ETC-1002 (ácido bempedoico) es una terapia oral, una vez al día que reduce el colesterol mediante la inhibición de la adenosina trifosfato (ATP) citrato liasa (ATPCL). La ATPCL está más arriba que la HMG-CoA reductasa en la vía biosintética del colesterol.

ETC-1002 reduce el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) mediante la inhibición directa de la adenosina trifosfato citrato liasa hepática, lo que lleva a una reducción de la síntesis de colesterol de novo y un aumento de la expresión del receptor de LDL. ETC-1002 administrado en dosis de 120 mg a 240 mg al día redujo el LDL-C entre un 27 % y un 43 % en ensayos clínicos de fase 2a en diversas poblaciones hipercolesterolémicas, incluidos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y pacientes con intolerancia a las estatinas relacionada con problemas musculares.

La clase general de "estatinas" son compuestos que reducen los niveles de colesterol en el cuerpo al inhibir la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa y, al mismo tiempo, la vía para sintetizar colesterol en el hígado. Ejemplos de compuestos que forman parte de la clase de "estatinas" incluyen, pero sin limitación, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina y pravastatina. Los tratamientos suelen administrar de aproximadamente 2 mg a 80 mg de un compuesto de estatina.

Los inventores han descubierto que la inhibición de la HMG-CoA reductasa conduce a un aumento de la actividad del receptor de LDL. De manera adicional, los inventores descubren que la combinación de estas dos terapias conduce a una actividad cooperativa y a un tratamiento clínico favorable. En consecuencia, la presente invención se refiere a

composiciones reductoras del colesterol que comprenden estatinas y ETC-1002. Estas composiciones conducen a reducciones adicionales del colesterol total, y específicamente del LDL-C, en pacientes.

En el presente documento también se describe un método para reducir el colesterol usando combinaciones de dosis fijas de ETC-1002 y una o más estatinas. Basado en observaciones de estudios en curso, la terapia combinada con ETC-1002 y una dosis alta fija de una o más estatinas tienen una eficacia y seguridad comparables a las de ETC-1002 combinado con una dosis baja a media fija de una o más estatinas. Por supuesto la terapia combinada con ETC-1002 y una dosis alta fija de una o más estatinas también es significativamente mayor que la monoterapia con estatinas o ETC-1002 (120 mg o 180 mg al día) en pacientes con o sin antecedentes de síntomas musculares relacionados con las estatinas. La terapia combinada muestra un perfil de eficacia y seguridad significativamente mayor incluso en pacientes con hipercolesterolemia aguda.

Por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden incluso reducir el colesterol en pacientes con LDL-C persistentemente elevado, a pesar del tratamiento estable con estatinas en dosis tan altas.

Por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden incluso reducir el colesterol en pacientes con LDL-C persistentemente elevado, a pesar del tratamiento estable con estatinas en dosis tan altas.

Nikolic *et al.* en *Atherosclerosis* 237 (2014) 705-710 divulgan ETC-1002 como un agente reductor del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) adecuado para personas intolerantes a las estatinas o para aquellos en terapia con estatinas que se dirige a dos enzimas hepáticas: la adenosina trifosfato-citrato liasa (ACL) y la proteína quinasa activada por adenosina monofosfato (AMPK).

Ballantyne *et al.* en *Circulation* 2015;132:A17499 divulgan ETC-1002 como un fármaco oral en investigación que modula la ACL hepático para reducir la biosíntesis de colesterol que puede ser útil para tratar a pacientes que ya reciben terapia con estatinas.

El estudio con identificador ClinicalTrials.gov NCT02072161 realizado por Esperion Therapeutics, Inc explora la seguridad y eficacia del uso de ETC-1002 en pacientes que ya reciben terapia con estatinas.

Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención se entenderán mejor con respecto a la siguiente descripción, y dibujos adjuntos, donde:

FIGURA 1: Disposición de pacientes. *Un paciente fue aleatorizado pero abandonó antes de recibir el fármaco del estudio. AA = acontecimiento adverso; IDTm = intención de tratar modificada.

FIGURA 2: Cambio porcentual medio en el LDL-C desde el basal hasta la semana 12. Estos datos provienen de la población por intención de tratar modificada. LDL-C = colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; MC = mínimos cuadrados. *p = 0,0055 frente a placebo; †p < 0,0001 frente a placebo. Las barras de error representan el error estándar.

Descripción detallada

La presente invención proporciona una combinación de dosis fija de ETC-1002 y una o más estatinas para usar en un método para tratar la hipercolesterolemia, y una composición terapéutica que comprende una dosis fija de ETC-1002 y una o más estatinas fijas. La siguiente descripción general proporciona contexto y antecedentes relevantes para la invención reivindicada. Esto puede incluir una descripción de algunas alternativas no reivindicadas, ya que resultarán evidentes para el experto. La invención reivindicada es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Ventajas y utilidad

Brevemente, y como se describe con más detalle a continuación, en el presente documento se describen composiciones, métodos para elaborar dichas composiciones y métodos para tratar enfermedades cardiovasculares o reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular usando combinaciones de dosis fijas de una o más estatinas y ETC-1002. Las ventajas de este enfoque son numerosas e incluyen, pero sin limitación, mayor reducción de los niveles de colesterol y lipoproteínas de baja densidad en pacientes tratados con combinaciones de dosis fijas de una o más estatinas y ETC-1002 que cuando los pacientes reciben tratamiento con estatinas o ETC-1002 solo. Como se ha descrito anteriormente, las estatinas son la piedra angular de la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, pero pueden producir efectos secundarios no deseados en muchos pacientes. Dichos efectos secundarios incluyen, pero sin limitación, aumento de las concentraciones de enzimas hepáticas, problemas musculares y un mayor riesgo de diabetes. Los síntomas musculares asociados a las estatinas son un problema clínico importante porque la interrupción de las estatinas en pacientes hipercolesterolémicos aumenta el riesgo cardiovascular. Por eso, existe una necesidad significativa de terapias cardiovasculares para los pacientes que presentan intolerancia a las estatinas relacionada con problemas musculares.

Definiciones

Los términos utilizados en las reivindicaciones y especificaciones se definen como se establece a continuación a menos que se especifique lo contrario.

5

Los términos utilizados en las reivindicaciones y especificaciones se definen como se establece a continuación a menos que se especifique lo contrario. Además, si algún término o símbolo utilizado en el presente documento no está definido como se establece a continuación, tendrá su sentido ordinario en la técnica.

10 Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, los artículos singulares tales como "un", "uno/una" y "el/la" y referentes similares usados en el contexto de describir los elementos (especialmente en el contexto de las reivindicaciones siguientes) se han de interpretar que abarcan tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que el contexto lo contradiga claramente. La enumeración de intervalos de valores en el presente documento meramente pretende servir como método abreviado de hacer
15 referencia de manera individual a cada valor separado que se encuentre dentro del intervalo, incluyendo los límites superior e inferior del intervalo, a menos que se indique otra cosa en el presente documento, y cada valor separado se incorpora en la memoria descriptiva como si se citara de forma individual en el presente documento. Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique otra cosa en el presente documento o claramente se contradiga por el contexto. El uso de todos y cada uno de los
20 ejemplos, o del lenguaje ilustrativo (por ejemplo, "tal como") proporcionado en el presente documento, tiene como objeto simplemente explicar mejor las realizaciones y no impone una limitación en cuanto al alcance de las reivindicaciones, a menos que se indique otra cosa. Ninguna expresión de la memoria descriptiva debe interpretarse en el sentido de que indica algún elemento no reivindicado como esencial.

25 Por lo general, la referencia a un determinado elemento, tal como el hidrógeno o el H, pretende incluir todos los isótopos de ese elemento. Por ejemplo, si un grupo R se define para incluir hidrógeno o H, también incluye deuterio y tritio. Los compuestos que comprenden radioisótopos tales como tritio, C¹⁴, P³² y S³⁵ están por tanto dentro del alcance de la presente tecnología. Los procedimientos para insertar dichos marcadores en los compuestos de la presente tecnología serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia basándose en la divulgación del presente documento.

30

El término "mejorar" se refiere a cualquier resultado terapéuticamente beneficioso en el tratamiento de un cuadro clínico, p. ej., un cuadro clínico inflamatorio, incluyendo la disminución de la gravedad o progresión, remisión o cura de la misma. En algunas realizaciones, "mejorar" incluye la profilaxis de un cuadro clínico.

35

La expresión "*in vitro*" se refiere a procesos que se producen en una célula viva que crece separada de un organismo vivo, p. ej., que crece en cultivo de tejidos.

La expresión "*in vivo*" se refiere a procesos que se producen en un organismo vivo.

40

El término "mamífero" como se utiliza en el presente documento incluye tanto seres humanos como no humanos e incluye, aunque sin limitación, seres humanos, primates no humanos, cánidos, felinos, murinos, bovinos, equinos y porcinos.

45 La expresión "cantidad suficiente" significa una cantidad suficiente para producir un efecto deseado, p. ej., una cantidad suficiente para modular la agregación de proteínas en una célula.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad que es eficaz para mejorar un síntoma de una enfermedad. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede, en algunas realizaciones, ser una "cantidad profilácticamente eficaz", ya que la profilaxis puede considerarse terapia.

50

Los compuestos de la presente tecnología pueden existir como solvatos, especialmente hidratos. Se pueden formar hidratos durante la fabricación de los compuestos o composiciones que comprenden los compuestos, o se pueden formar hidratos con el tiempo debido a la naturaleza higroscópica de los compuestos. Los compuestos de la presente tecnología también pueden existir como solvatos orgánicos, incluyendo DMF, éter y solvatos de alcohol, entre otros. La identificación y preparación de cualquier solvato particular está dentro de la habilidad del experto habitual en química orgánica o química farmacéutica sintéticas.

55

"Sujeto" se refiere a un organismo mamífero tratado usando un compuesto de la presente invención. El "sujeto" puede ser un organismo mamífero humano o no humano.

60

"Tautómero" se refiere a formas alternativas de un compuesto que difieren en la posición de un protón, tales como tautómeros enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautómeras de grupos heteroarilo que contienen un átomo de anillo unido tanto a un resto -NH- como a un resto =N- en el anillo, tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles.

65

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad o trastorno en un sujeto se refiere a 1) prevenir que la enfermedad o trastorno ocurra en un sujeto que está predispuesto o que aún no presenta síntomas de la enfermedad o trastorno; 2) inhibir la enfermedad o trastorno o detener su desarrollo; o 3) mejorar o aliviar la causa de la regresión de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "prevenir", "que previene", "prevención", "tratamiento profiláctico" y similares se refieren a reducir la probabilidad de desarrollar una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto, que no tiene, pero está en riesgo o es susceptible de desarrollar una enfermedad, trastorno o afección. Así pues, en algunas realizaciones, un agente puede administrarse profilácticamente para prevenir la aparición de una enfermedad, trastorno o afección, o para prevenir la recurrencia de una enfermedad, trastorno o afección.

Para los fines de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, salvo que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades, tamaños, dimensiones, proporciones, conformaciones, formulaciones, parámetros, porcentajes, parámetros, cantidades, características y otros valores numéricos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, se entenderán modificados en todo caso por el término "aproximadamente" aunque no aparezca expresamente el término "aproximadamente" con el valor, la cantidad o el intervalo. En consecuencia, salvo que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la siguiente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas no son y no necesitan ser exactos, pero pueden ser aproximados y/o más grandes o más pequeños, según se desee, reflejando tolerancias, factores de conversión, redondeo, error de medición y similares, y otros factores conocidos por los expertos en la materia dependiendo de las propiedades deseadas que se pretenden obtener mediante la materia objeto divulgada en el presente documento. Por ejemplo, el término "aproximadamente", cuando se refiere a un valor puede significar que abarca variaciones de, en algunos aspectos, $\pm 100\%$ en algunos aspectos $\pm 50\%$, en algunos aspectos $\pm 20\%$, en algunos aspectos $\pm 10\%$, en algunos aspectos $\pm 5\%$, en algunos aspectos $\pm 1\%$, en algunos aspectos $\pm 0,5\%$ y en algunos aspectos $\pm 0,1\%$ de la cantidad especificada, ya que tales variaciones son adecuadas para realizar los métodos divulgados o emplear las composiciones divulgadas.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el significado comprendido habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece esta invención.

En el presente documento, todos y cada uno de los sustituyentes heteroarilo y heterocicloalquilo pueden contener hasta cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: O, N y S.

Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros a los que se llegó definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales para ellos mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como sustituyente que está sustituido a su vez con un grupo arilo sustituido, etc.) no están destinados a su inclusión en el presente documento. En esos casos, el número máximo de dichos sustituyentes es tres. Es decir, cada una de las definiciones anteriores está limitada por la limitación de que cada grupo funcional está sustituido (en una a tres posiciones) y de que todos y cada uno de esos grupos sustituyentes pueden sustituirse una vez más (en una a tres posiciones).

Se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permitidos (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos flúor). Dichos patrones de sustitución no permitidos los conoce bien el experto en la materia.

A lo largo de la presente solicitud, el texto se refiere a varias realizaciones de los presentes compuestos y composiciones. Las diversas realizaciones descritas pretenden proporcionar una variedad de ejemplos ilustrativos y no deben interpretarse como descripciones de especies alternativas. Más bien, debe señalarse que las descripciones de varias realizaciones proporcionadas en el presente documento pueden ser de alcance superpuesto. Las realizaciones analizadas en el presente documento son meramente ilustrativas y no pretenden limitar el alcance de la presente tecnología.

Abreviaturas

AA es una abreviatura de acontecimiento adverso

CK es una abreviatura de creatina cinasa

HDL-C es una abreviatura de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

PCR = es una abreviatura de proteína C reactiva de alta sensibilidad

LDL-C es una abreviatura de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

MC es una abreviatura de mínimos cuadrados

NCEP ATP-III es una abreviatura de Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol, Panel III de Tratamiento de Adultos

el C no unido a HDL es una abreviatura de colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad

VLDL es una abreviatura de lipoproteínas de muy baja densidad

Tratamiento

En general, en el presente documento se divulga un método que comprende administrar una combinación de una dosis fija de ETC-1002 o un análogo del mismo y una dosis fija de una o más estatinas o un análogo de las mismas a un sujeto que lo necesita, opcionalmente en donde ETC-1002 se administra a una dosis fija de 180 mg o a una dosis fija de 120 mg y cada una de las una o más estatinas se administra a una dosis fija de 2 a 80 mg, opcionalmente en donde el método disminuye el nivel de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en el sujeto por debajo del de un sujeto de control que recibe un placebo, una dosis fija de 120 mg de ETC-1002, una dosis fija de 180 mg de ETC-1002, o una dosis fija de entre 2 y 80 mg de cada una de las una o más estatinas, y opcionalmente en donde el método trata o reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular en el sujeto.

Por ejemplo, ETC-1002 se puede administrar a una dosis fija de 180 mg o a una dosis fija de 120 mg y cada una de las una o más estatinas se administra a una dosis fija de 2 a 80 mg.

Por ejemplo, el sujeto puede tener hipercolesterolemia, y el método puede comprender además tratar la hipercolesterolemia.

Por ejemplo, el método puede tratar o reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en el sujeto.

Por ejemplo, el método puede disminuir el nivel de colesterol en el sujeto por debajo del de un sujeto de control que recibe un placebo, una dosis fija de 120 mg de ETC-1002, una dosis fija de 180 mg de ETC-1002, o una dosis fija de 2 a 80 mg de cada una de las una o más estatinas.

Por ejemplo, el método puede disminuir el nivel de LDL-C en el sujeto por debajo del de un sujeto de control que recibe un placebo, una dosis fija de 120 mg de ETC-1002, una dosis fija de 180 mg de ETC-1002, o una dosis fija de 2 a 80 mg de cada una de las una o más estatinas. Por ejemplo, el método puede disminuir el nivel de proteína C reactiva (hsCRP) en el sujeto por debajo del de un sujeto de control que recibe un placebo, una dosis fija de 120 mg de ETC-1002, una dosis fija de 180 mg de ETC-1002, o una dosis fija de 2 a 80 mg de cada una de las una o más estatinas. Por ejemplo, la reducción de la proteína C reactiva puede ser de hasta un 20 % o un 30 % o más respecto al basal. Por ejemplo, el método puede disminuir el nivel de apolipoproteína B (ApoB) en el sujeto por debajo del de un sujeto de control que recibe un placebo, una dosis fija de 120 mg de ETC-1002, una dosis fija de 180 mg de ETC-1002, o una dosis fija de 2 a 80 mg de cada una de las una o más estatinas. Por ejemplo, el método puede disminuir el nivel de colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad en el sujeto por debajo del de un sujeto de control que recibe un placebo, una dosis fija de 120 mg de ETC-1002, una dosis fija de 180 mg de ETC-1002, o una dosis fija de 2 a 80 mg para cada una de las una o más estatinas. Por ejemplo, el método puede disminuir el número de partículas de LDL en el sujeto por debajo del de un sujeto de control que recibe un placebo, una dosis fija de 120 mg de ETC-1002, una dosis fija de 180 mg de ETC-1002, o una dosis fija de 2 a 80 mg para cada una de las una o más estatinas.

Por ejemplo, la dosis del método puede reducir de forma dependiente la apolipoproteína B de un 15 % a un 17 % o más, el colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad de un 14 % a un 17 % o más, el colesterol total de un 13 % a un 15 % o más, y el número de partículas de LDL de un 17 % a un 21 % o más.

Por ejemplo, el LDL-C puede disminuir en el sujeto hasta un 24 % o más respecto al basal. Por ejemplo, el C no unido a HDL puede disminuir en el sujeto en al menos un 30, 35, 37, 40, 42 o 45 % o más respecto al basal. Por ejemplo, la hsCRP puede disminuir en el sujeto en al menos un 20, 25, 26, 30, 35, 38 o 40 % o más respecto al basal.

Por ejemplo, el C no unido a HDL puede disminuir en el sujeto en al menos un 30, 35, 40, 43, 45, 48 o 50 % o más respecto al basal. Por ejemplo, el HDL-C puede estar disminuido en el sujeto respecto al basal.

Por ejemplo, La estatina y el ETC-1002 pueden administrarse por vía oral. Por ejemplo, se pueden administrar una o más estatinas y ETC-1002 al menos una vez al día. Por ejemplo, se pueden administrar una o más estatinas y ETC-1002 al menos una vez al día durante al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas.

Por ejemplo, el sujeto puede tener dislipidemia. Por ejemplo, el sujeto puede tener hipercolesterolemia. Por ejemplo, el sujeto puede ser obeso, opcionalmente en donde el IMC del sujeto es 18-45 kg/m². Por ejemplo, el sujeto puede ser tolerante a las estatinas. Por ejemplo, el sujeto puede ser intolerante a las estatinas. Por ejemplo, el sujeto puede experimentar un acontecimiento adverso cuando toma una o más estatinas en la dosis más baja aprobada por la FDA, seleccionándose dichos acontecimientos adversos del grupo que consiste en dolor muscular, dolores, debilidad y calambres. Los inventores han observado que dichos acontecimientos adversos musculares que comenzaron o aumentaron durante la terapia con estatinas podrían reducirse significativamente o incluso resolverse cuando al tratamiento con terapia con estatinas se añadía terapia con ETC-1002.

Por ejemplo, el sujeto puede tener un nivel basal de LDL-C de 115 a 220 mg/dl. Por ejemplo, el sujeto puede tener un nivel basal de triglicéridos menor o igual a 400 mg/dl.

Por ejemplo, se pueden administrar una o más estatinas y ETC-1002 simultáneamente. Por ejemplo, se pueden administrar una o más estatinas y ETC-1002 por separado.

También se divulga en el presente documento un método para tratar enfermedades cardiovasculares o reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en un sujeto, que comprende administrar una combinación de dosis fija de una dosis fija de ETC-1002 o un análogo del mismo y una dosis fija de una o más estatinas o un análogo de las mismas a un sujeto que lo necesita, opcionalmente en donde ETC-1002 se administra a una dosis fija de 120 mg o a una dosis fija de 180 mg y cada una de las una o más estatinas se administra a una dosis fija de entre 2-80 mg, opcionalmente en donde el método disminuye el nivel de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en el sujeto por debajo del de un sujeto de control que recibe un placebo, una dosis fija de 120 mg de ETC-1002, una dosis fija de 180 mg de ETC-1002, o una dosis fija de 2-80 mg de cada una de una o más estatinas, y opcionalmente en donde el sujeto tiene hipercolesterolemia.

También se divulga en el presente documento una composición farmacéutica que comprende ETC-1002 y una o más estatinas, opcionalmente en donde ETC-1002 está presente en una dosis fija de 120 mg o 180 mg y cada una de las una o más estatinas está presente en una dosis fija de entre 2 y 80 mg.

Por ejemplo, la composición puede comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, ETC-1002 puede estar presente en una dosis fija de 120 mg o 180 mg y cada una de las una o más estatinas está presente en una dosis fija de entre 2 y 80 mg. Por ejemplo, la composición puede formularse para administración oral. Por ejemplo, la composición puede formularse para administración una vez al día.

Por ejemplo, el método puede disminuir el nivel de apolipoproteína B (ApoB) en el sujeto por debajo del de un sujeto de control que recibe un placebo, una dosis fija de 120 mg de ETC-1002, una dosis fija de 180 mg de ETC-1002, o una dosis fija de 2 a 80 mg de cada una de una o más estatinas.

Por ejemplo, el método puede disminuir el nivel de apolipoproteína A1 (ApoA1) en el sujeto por debajo del de un sujeto de control que recibe un placebo, una dosis fija de 120 mg de ETC-1002, una dosis fija de 180 mg de ETC-1002, o una dosis fija de 2 a 80 mg de cada una de una o más estatinas.

Por ejemplo, el método puede no cambiar el nivel de ApoA1 en el sujeto en comparación con el de un sujeto de control que recibe un placebo, una dosis fija de 120 mg de ETC-1002, una dosis fija de 180 mg de ETC-1002, o una dosis fija de 2 a 80 mg de cada una de una o más estatinas.

Por ejemplo, el método puede aumentar la proporción de ApoB a ApoA1 en el sujeto por encima de la de un sujeto de control que recibe un placebo, una dosis fija de 120 mg de ETC-1002, una dosis fija de 180 mg de ETC-1002, o una dosis fija de 2 a 80 mg de cada una de una o más estatinas.

Por ejemplo, el método puede reducir el número de AA relacionados con fármacos en al menos un 25 %, un 35 %, un 45 % o un 50 % o más. En otro aspecto, el método reduce el número de AA musculares en al menos un 50 %, un 65 %, un 75 % o un 85 % o más.

Por ejemplo, los métodos divulgados en el presente documento pueden reducir significativamente el riesgo de un acontecimiento cardiovascular en un sujeto. Por ejemplo, este riesgo puede reducirse hasta en un 35 % o más.

Por ejemplo, los métodos del presente documento pueden proporcionar formas para tratar enfermedades cardiovasculares y/o reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en un sujeto que comprende administrar una cantidad de una composición que comprende ETC-1002 que se absorbe rápidamente y tiene un $T_{\text{máx}}$ en menos de 4 horas.

Por ejemplo, los métodos del presente documento pueden proporcionar el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y/o reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en un sujeto que comprende administrar una cantidad de una composición que comprende ETC-1002 que no prolonga el intervalo QTc ni el intervalo QT/QTc (estudio TQT). En un aspecto, la terapia complementaria con ETC-1002 no afecta a la frecuencia cardíaca del sujeto ni a los intervalos PR y QRS.

Por ejemplo, los métodos del presente documento pueden proporcionar el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y/o reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en un sujeto que comprende administrar una cantidad de una composición que comprende ETC-1002 cuya exposición sistémica, $AUC_{\text{tau,ss}}$, ocurre en $t_{1/2}$ de aproximadamente 15 a 27 horas.

Por ejemplo, los métodos del presente documento pueden proporcionar el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y/o reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en un sujeto que comprende administrar una cantidad de una composición que comprende ETC-1002 como terapia complementaria a la terapia con estatinas que proporciona medidas de exposición AUC y/o $C_{\text{máx}}$ lo que indica que los 2 regímenes no tienen interacción farmacológica apreciable. Por ejemplo, puede ser que ni la una o más estatinas ni las medidas de exposición a ETC-1002 estén fuera de los valores seguros establecidos por los intervalos de confianza.

Por ejemplo, la composición puede incluir una o más estatinas según lo definido por las dosis fijas de atorvastatina

(10 mg o 20 mg), simvastatina (5 mg, 10 mg o 20 mg), rosuvastatina (5 mg o 10 mg) y/o pravastatina (10 mg, 20 mg o 40 mg). En otro aspecto, el método incluye una o más estatinas según lo definido por las dosis fijas de atorvastatina (10 mg o 20 mg), simvastatina (5 mg, 10 mg o 20 mg), rosuvastatina (5 mg o 10 mg) y/o pravastatina (10 mg, 20 mg o 40 mg). En otro aspecto más, cualquier combinación de atorvastatina (10 mg o 20 mg), simvastatina (5 mg, 10 mg o 20 mg), rosuvastatina (5 mg o 10 mg) y/o pravastatina (10 mg, 20 mg o 40 mg) puede utilizarse en cualquier realización o aspecto divulgado en el presente documento.

La combinación de dosis fija de la invención incluye una o más estatinas de alta intensidad como se define en las dosis fijas de la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1.

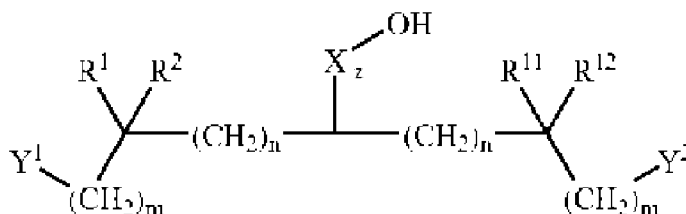
Estatinas de alta intensidad	Estatinas de intensidad moderada (referencia)	Estatinas de baja intensidad (referencia)
• Atorvastatina 40-80 mg	• Atorvastatina 10-20 mg	• Simvastatina 10 mg
• Rosuvastatina 20-40 mg	• Rosuvastatina 5-10 mg	• Pravastatina 10-20 mg
• Simvastatina 80 mg [‡] (referencia)	• Simvastatina 20-40 mg	• Lovastatina 20 mg
	• Pravastatina 40-80 mg	• Fluvastatina 20-40 mg
	• Lovastatina 40 mg	• Pitavastatina 1 mg
	• Fluvastatina XL 80 mg	
	• Fluvastatina 40 mg dos veces al día	
	• Pitavastatina 2-4 mg	

Compuestos

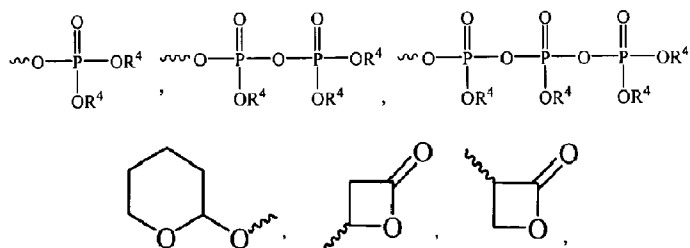
En el presente documento se describen combinaciones de una o más estatinas y ETC-1002. Por ejemplo, una o más o todas las estatinas pueden ser productos naturales aislados de una fuente natural tal como los hongos *Penicillium* y *Aspergillus*. Por ejemplo, una o más o todas las estatinas pueden ser sintéticas, lo que significa que se elaboran desarrollando material de partida petroquímico mediante síntesis orgánica hasta el compuesto de estatina deseado.

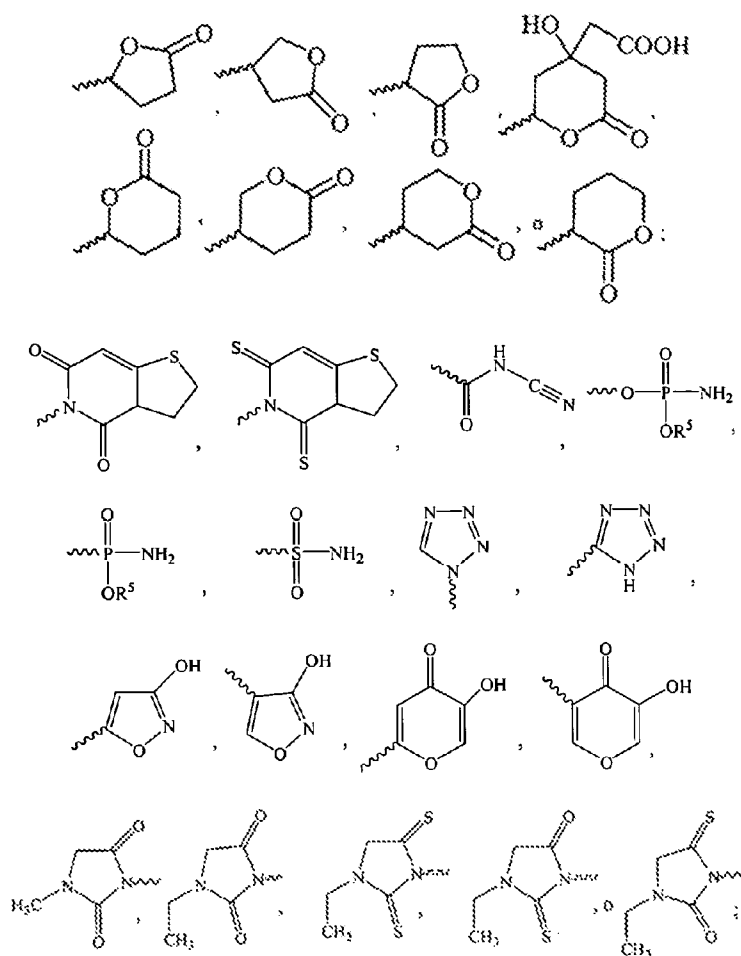
La Fórmula I a continuación muestra ETC-1002 y (solo como referencia) análogos de ETC-1002.

Fórmula I:



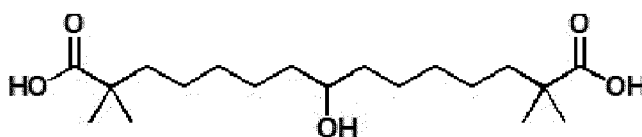
en donde (a) cada ocurrencia de m es independientemente un número entero que varía de 0 a 5; (b) cada ocurrencia de n es independientemente un número entero que varía de 3 a 7; (c) X es (CH₂), o Ph, en donde z es un número entero de 0 a 4 y Ph es un grupo fenilo sustituido en 1,2, 1,3 o 1,4; (d) cada ocurrencia de R¹, R², R¹¹ y R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo C₂-C₆, alquinilo (C₂-C₆), fenilo o bencilo, en donde R¹, R², R¹¹ y R¹² no son cada uno simultáneamente H; y (e) cada ocurrencia de Y¹ e Y² es independiente alquilo (C₁-C₆), OH, COOH, COOR³, SO₃H,





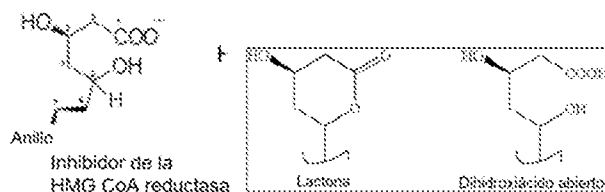
- 10 en donde: (i) Y^1 e Y^2 no son cada uno simultáneamente alquilo (C_1-C_6); (ii) R^3 es alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), fenilo o bencilo y no está sustituido o está sustituido con uno o más halo, OH, alcoxi (C_1-C_6), o grupos fenilo, (iii) cada ocurrencia de R^4 es independientemente H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6) o alquinilo (C_2-C_6) y está sin sustituir o sustituido con uno o dos halo, OH, C_1-C_6 , alcoxi, o grupos fenilo; y (iv) cada ocurrencia de R^5 es
- 15 independientemente H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6) o alquinilo (C_2-C_6).

Estructura de ETC-1002:



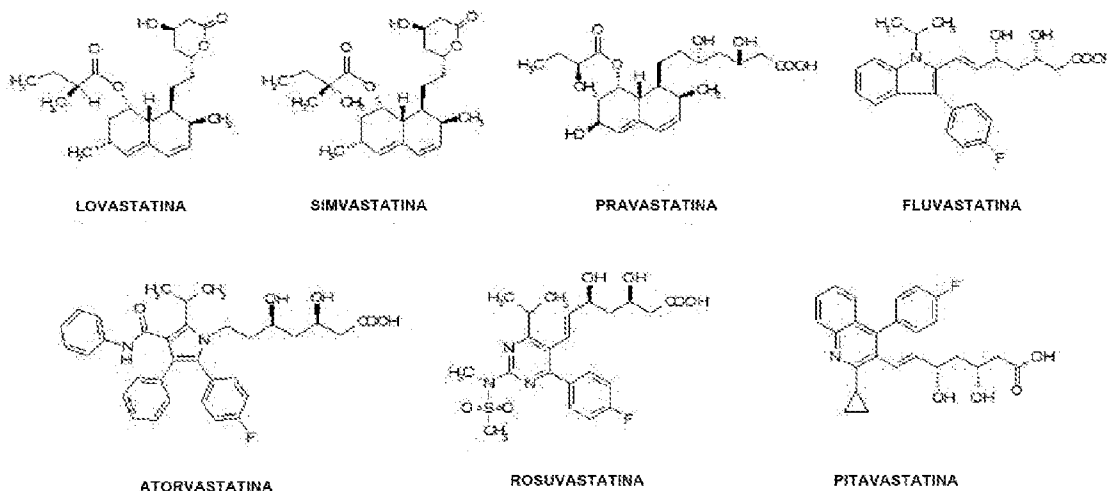
ETC-1002 puede denominarse ácido 8-hidroxi-2,2,14,14 tetrametilpentadecanodioico.

Los compuestos de estatina inhiben la actividad enzimática de la HMGR en el hígado. En términos de estructura, todos los compuestos de estatina poseen un grupo ácido dihidroxiheptanoico o lactona del mismo y un sistema de anillo sustituido (que se muestra a continuación).



No obstante, las estatinas difieren con respecto a la estructura del anillo sustituido. Algunas estatinas tienen una

estructura de anillo de decalina sustituida, mientras que otras tienen sistemas de anillo arilo y heteroarilo sustituidos. La estructura de compuestos de estatina ilustrativos se muestra a continuación, con fines de referencia.



5 **Síntesis de ETC-1002 y estatinas**

ETC-1002 y los procesos de síntesis de ETC-1002 se divulgan en la Patente de Estados Unidos N.º 7.335.799 concedida. Los detalles de este proceso se pueden encontrar en la publicación de Patente de Estados Unidos N.º US2005-0043278 A1 publicada, en los párrafos [0247] - [0343] de la memoria descriptiva.

La síntesis de estatinas es conocida en la técnica. En una divulgación estratégica y general, la síntesis de estatinas se divulga en el documento WO2005047276A2. Cualquier otra modificación sintética de las estatinas (o análogos de ETC-1002), que pueden incluir sistemas de anillos únicos o alternativos, están dentro del ámbito del experto en la materia. Por ejemplo, el experto en la materia podrá utilizar textos de referencia sintéticos para incorporar sistemas de anillo arilo sustituido, heteroarilo y decalina, únicos o deseados, en el compuesto de estatina final. Tales referencias incluyen, pero sin limitación: Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, volúmenes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, volúmenes 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5ª Edición, 2001), y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), T. W. Greene and P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999.

Métodos de uso

En el presente documento se describe un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad cardiovascular, que comprende administrar a un sujeto dosis fijas de compuestos o una composición que comprende compuestos descritos en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "enfermedades cardiovasculares" se refiere a enfermedades del corazón y del sistema circulatorio. Estas enfermedades suelen estar asociadas con dislipoproteinemias y/o dislipidemias. Las enfermedades cardiovasculares para las que las composiciones de la presente invención son útiles para prevenir o tratar incluyen, entre otras, arteriosclerosis; aterosclerosis; ictus; isquemia; disfunciones del endotelio, en particular aquellas disfunciones que afectan a la elasticidad de los vasos sanguíneos; vasculopatía periférica; cardiopatía coronaria; infarto de miocardio; infarto cerebral y reestenosis.

En el presente documento se describe un método para el tratamiento o prevención de una dislipidemia que comprende administrar a un sujeto dosis fijas de compuestos o una composición que comprende los compuestos descritos en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se utiliza en el presente documento, el término "dislipidemias" se refiere a trastornos que conducen a niveles aberrantes de lípidos circulantes o se manifiestan por ellos. En la medida en que los niveles de lípidos en la sangre sean demasiado altos, las composiciones de la invención se administran a un paciente para restaurar los niveles normales. Los niveles normales de lípidos figuran en tratados médicos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, niveles sanguíneos recomendados de LDL, HDL, triglicéridos libres y otros parámetros relacionados con el metabolismo de los lípidos se pueden encontrar en el sitio web de la American Heart Association y en el del National Cholesterol Education Program of the National Heart, Lung and Blood Institute (http://www.americanheart.org/cholesterol/-about_level.html and http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/chol/hb- c_what.html, respectivamente). En la actualidad, el nivel recomendado de colesterol HDL en sangre es superior a 35 mg/dl; el nivel recomendado de colesterol LDL en sangre es inferior a 130 mg/dl; la proporción recomendada de colesterol LDL:HDL en la sangre es inferior a 5:1, idealmente 3,5:1; y el nivel recomendado de triglicéridos libres en sangre es inferior a 200 mg/dl.

Las dislipidemias para las que las composiciones descritas en el presente documento son útiles para prevenir o tratar incluyen, entre otras, hiperlipidemia y niveles sanguíneos bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL). En determinadas realizaciones, la hiperlipidemia para prevención o tratamiento mediante los compuestos de la presente invención es hipercolesterolemia familiar; hiperlipidemia combinada familiar; niveles o actividad de lipoproteína lipasa reducidos o deficientes, incluyendo reducciones o deficiencias resultantes de mutaciones de la lipoproteína lipasa; hipertrigliceridemia; hipercolesterolemia; niveles elevados de cuerpos de urea en sangre (por ejemplo, ácido beta-OH butírico); niveles elevados de colesterol Lp(a) en sangre; niveles elevados de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) en sangre; niveles elevados en sangre de colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y niveles elevados en sangre de ácidos grasos no esterificados.

En el presente documento se proporcionan métodos para alterar el metabolismo de los lípidos en un paciente, p. ej., reducir el LDL en la sangre de un paciente, aumentar la proporción de HDL a LDL en la sangre de un paciente e inhibir la síntesis de ácidos grasos saponificados y/o no saponificados, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente un compuesto o una composición que comprende un compuesto descrito en el presente documento en una cantidad eficaz para alterar el metabolismo de los lípidos.

Composiciones farmacéuticas

En el presente documento se describen métodos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Dichos métodos incluyen administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más estatinas y ETC-1002. La combinación de dosis fija de una o más estatinas y ETC-1002 se puede formular en composiciones farmacéuticas. Estas composiciones comprenden un excipiente, vehículo, tampón, estabilizador farmacéuticamente aceptable u otros materiales bien conocidos por los expertos en la materia. Dichos materiales no deben ser tóxicos y no deben interferir con la eficacia del principio activo. La naturaleza precisa del vehículo o de otro material dependerá de la vía de administración, por ejemplo, vía oral, intravenosa, cutánea o subcutánea, nasal, intramuscular, intraperitoneal.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral pueden ser en forma de comprimido, cápsula, pastilla, polvo o líquido. Un comprimido o pastilla puede incluir un vehículo sólido, tal como gelatina o un adyuvante. Las composiciones farmacéuticas líquidas incluyen generalmente un vehículo líquido, tal como agua, petróleo, aceites animales o vegetales, aceite mineral o aceite sintético. Puede incluirse solución salina fisiológica, dextrosa u otra solución de sacáridos o glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol.

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden crearse a partir de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento y están en forma de pastilla.

Por ejemplo, en el presente documento se proporciona un método para reducir el colesterol o los marcadores asociados divulgados en el presente documento (HDL-C, ApoA1, etc.) o para el tratamiento o prevención de una enfermedad cardiovascular o dislipoproteinemias y/o dislipidemias, que comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica en forma de pastilla que comprende ETC-1002 en una dosis fija de 120 mg o 180 mg y/o una dosis fija de 2 a 80 mg de cada una de una o más estatinas.

Para la inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, o la inyección en el sitio de aflicción, el principio activo estará en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable sin pirógenos y tiene un pH, isotonicidad y estabilidad adecuados. Los expertos pertinentes en la materia serán bien capaces de preparar soluciones adecuadas usando, por ejemplo, vehículos isotónicos, tales como inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de Ringer lactada. Pueden incluirse conservantes, estabilizantes, tampones, antioxidantes y/u otros aditivos, según se requiera.

Independientemente de si se trata de una molécula pequeña u otro compuesto farmacéuticamente útil descrito en el presente documento que se va a administrar a un individuo, la administración es preferentemente en una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad profilácticamente eficaz" (según sea el caso, aunque la profilaxis puede considerarse terapia), que es suficiente para mostrar un beneficio al individuo. La cantidad real administrada y la velocidad y la evolución temporal de la administración, dependerá de la naturaleza y gravedad de la enfermedad de agregación de proteínas que se esté tratando. La prescripción del tratamiento, por ejemplo, las decisiones sobre la posología, etc., son responsabilidad de los médicos de cabecera y otros facultativos y normalmente se tiene en cuenta el trastorno que ha de tratarse, el estado del paciente individual, el sitio de suministro, el método de administración y otros factores conocidos por los facultativos. Pueden encontrarse ejemplos de las técnicas y protocolos mencionados anteriormente en Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª edición, Osol, A. (ed), 1980.

Una composición puede administrarse sola o junto con otros tratamientos, de forma simultánea o secuencial dependiendo de la afección que se va a tratar.

Por ejemplo, se describe en el presente documento un método para tratar enfermedades cardiovasculares o reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en un sujeto, que comprende administrar una combinación de dosis fija de una dosis fija de ETC-1002 o un análogo del mismo y una dosis fija de una o más estatinas o un análogo de las mismas a un sujeto que lo necesita, opcionalmente en donde ETC-1002 se administra a una dosis fija de 120 mg o a una dosis

fija de 180 mg y cada una de las estatinas más se administra a una dosis fija entre 2-80 mg, y opcionalmente en donde el método trata o reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular en el sujeto.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un método en donde el nivel de colesterol total y de C no unido a HDL en el sujeto es inferior al de un sujeto de control que recibe placebo, una dosis fija de 120 mg de ETC-1002, una dosis fija de 180 mg de ETC-1002, o una dosis fija de 2 a 80 mg de cada una de una o más estatinas.

Por ejemplo, en el presente documento se describe un método en donde el nivel de lipoproteína de baja densidad (LDL) en el sujeto está por debajo del de un sujeto de control que recibe placebo, una dosis fija de 120 mg de ETC-1002, una dosis fija de 180 mg de ETC-1002, o una dosis fija de 2 a 80 mg de cada una de una o más estatinas.

En el presente documento se describe un método en donde el número de partículas de LDL en el sujeto puede ser inferior al de un sujeto de control que recibe placebo, una dosis fija de 120 mg de ETC-1002, una dosis fija de 180 mg de ETC-1002, o una dosis fija de 2 a 80 mg de cada una de una o más estatinas.

En el presente documento se describe un método en donde el nivel de apolipoproteína B (ApoB) en el sujeto puede ser menor que el de un sujeto de control que recibe placebo, una dosis fija de 120 mg de ETC-1002, una dosis fija de 180 mg de ETC-1002, o una dosis fija de 2 a 80 mg de cada una de una o más estatinas.

En el presente documento se describe un método en donde el nivel de apolipoproteína A-1 (ApoA1) en el sujeto puede ser menor que el de un sujeto de control que recibe placebo, una dosis fija de 120 mg de ETC-1002, una dosis fija de 180 mg de ETC-1002, o una dosis fija de 2 a 80 mg de cada una de una o más estatinas.

En el presente documento se describe un método en donde la proporción de apolipoproteína B (ApoB) a apolipoproteína A-1 (ApoA1) en el sujeto puede estar por debajo de la de un sujeto de control que recibe placebo, una dosis fija de 120 mg de ETC-1002, una dosis fija de 180 mg de ETC-1002, o una dosis fija de 2 a 80 mg de cada una de una o más estatinas.

En el presente documento se describe un método en donde el sujeto puede tener hipercolesterolemia.

En el presente documento se describe un método en donde el sujeto puede ser un ser humano.

Por ejemplo, la presente divulgación puede proporcionar una composición terapéutica que comprende una cantidad terapéutica de una dosis fija de ETC-1002 y una dosis fija de cada una de una o más estatinas.

Por ejemplo, la presente divulgación puede proporcionar una composición en donde la cantidad es una dosis de 120 o 180 mg de ETC-1002 y una dosis fija de 2 a 80 mg de cada una de una o más estatinas.

Ejemplos

A continuación hay ejemplos de realizaciones específicas para llevar a cabo la presente invención. Los ejemplos se ofrecen con fines meramente ilustrativos y no se pretende limitar con ellos el alcance de la presente invención de modo alguno. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperaturas, etc.), pero, por supuesto, debería estar permitido algún error y desviación experimental.

La práctica de la presente invención empleará, salvo que se indique lo contrario, métodos convencionales de química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, dentro de la habilidad en la técnica. Dichas técnicas se explican por completo en la bibliografía. Véase, p. ej., T.E. Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties* (W.H. Freeman and Company, 1993); A.L. Lehninger, *Biochemistry* (Worth Publishers, Inc., current addition); Sambrook, *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2ª Edición, 1989); *Methods In Enzymology* (S. Colowick and N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.); *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Edición (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990); Carey y Sundberg *Advanced Organic Chemistry* 3ª Ed. (Plenum Press) Vols A y B (1992).

Se entenderá que todos los términos no definidos directamente en el presente documento tienen los significados comúnmente asociados con ellos tal como se entienden dentro de la técnica de la invención. Ciertos términos se analizan en el presente documento para proporcionar orientación adicional al profesional en la descripción de las composiciones, dispositivos, métodos y similares de aspectos de la invención, y cómo realizarlos o utilizarlos. Se apreciará que se puede decir lo mismo de más de una forma. Por consiguiente, se puede usar un lenguaje alternativo y sinónimos para uno o más de los términos descritos en el presente documento. No se debe dar importancia a si un término se elabora o analiza en este documento. Se proporcionan algunos sinónimos o métodos sustituibles, materiales y similares. La mención de uno o varios sinónimos o equivalentes no excluye el uso de otros sinónimos o equivalentes, a menos que se indique explícitamente. El uso de ejemplos, incluyendo ejemplos de términos, es únicamente con fines ilustrativos.

Cabe señalar que, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares

"un", "uno", "una", "el" y "la" incluyen las referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

En los siguientes ejemplos, las combinaciones que no están abarcadas por las reivindicaciones se incluyen solo con fines ilustrativos.

5

EJEMPLO 1

1. LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

10

En este protocolo de estudio se utilizan las siguientes abreviaturas y términos especializados.

Tabla 2: Abreviaturas y términos especializados

Abreviatura o término especializado	Explicación
ACL	Adenosina trifosfato-citrato liasa
ACS	Acil-CoA sintetasa
RAM	Reacción adversa a los medicamentos
AA	Acontecimiento adverso
ALB	Albúmina
ALK-P	Fosfatasa alcalina
ALT	Alanina aminotransferasa
ÁNCOVA	Análisis de la covarianza
apoA1	Apolipoproteína A1
apoB	Apolipoproteína B
aPTT	Tiempo de tromboplastina parcial activada
ASCVD	Enfermedad cardiovascular aterosclerótica
AST	Aspartato aminotransferasa
ATP	Adenosín trifosfato
AUC	Área bajo la curva de concentración-tiempo
AUC ₀₋₂₄	Área bajo la curva durante 24 horas
AUC _{última}	Área bajo el perfil de concentración plasmática-tiempo desde el momento cero hasta el momento de la última concentración cuantificable
BLQ	Por debajo del límite de cuantificación
IMC	Índice de masa corporal
TA	Tensión arterial
BUN	Nitrógeno ureico sanguíneo
C ₂₄	Concentración en muestra recogida 24 horas después de la dosis o antes de la siguiente dosis
Ca	Calcio
Cavg	Concentración plasmática promedio durante el intervalo de dosificación
CFR	Code of Federal Regulations
CHD	Cardiopatía coronaria
IC	Intervalo de confianza
CK	Creatina cinasa
Cl	Cloruro

(continuación)

Abreviatura o término especializado	Explicación
CLIP	Aclaramiento oral aparente
C _{máx}	Concentración plasmática máxima observada
C _{mín}	Concentración plasmática mínima
CMV	Citomegalovirus
CoA	Acetil-coenzima A
CO ₂	Dióxido de carbono
CrCL	Aclaramiento de creatinina
CRD	Cuaderno de recogida de datos
CT	Tomografía computarizada
CYP	Citocromo P450
TAD	Tensión arterial diastólica
ECG	Electrocardiograma
CRDe	Cuaderno de recogida de datos en soporte electrónico
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
eGFR	Tasa de filtración glomerular estimada
EOS	Fin del estudio
FAS	Conjunto de análisis completo
FDA	Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos
FPFV	Primera visita del primer paciente
FSH	Hormona folículoestimulante
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
GI	Gastrointestinal
HbA _{1c}	Hemoglobina glicosilada, Tipo A1c
HBsAg	Ántígeno de superficie de la hepatitis B
Hct	Hematocrito
VHC	Virus de la hepatitis C
HDL-C	Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
HeFH	Hipercolesterolemia familiar heterocigota
Hgb	Hemoglobina
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
HR	Frecuencia cardíaca
hs-CRP	Proteína C reactiva de alta sensibilidad
IB	Manual del investigador
DCI	Documento de consentimiento informado

(continuación)

Abreviatura o término especializado	Explicación
ICH	Conferencia internacional de armonización
IEC	Comité de ética independiente
PEI	Producto en investigación
NFI	Solicitud de producto en fase de investigación clínica
INR	Índice internacional normalizado
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
DIU	Dispositivo intrauterino
IWRS	Sistema de respuesta web interactiva
IVRS	sistema de respuesta de voz interactiva
K	Potasio
LDH	Lactato deshidrogenasa
LDL-C	Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
LDLR	Receptor LDL
LFT	Prueba de la función hepática
LOCF	Última observación considerada
LPLV	Último paciente última visita
LSM	Medias de mínimos cuadrados
MCH	Hemoglobina corpuscular media
MCHC	Concentración de hemoglobina corpuscular media
MCV	Volumen corpuscular medio
MDRD	Modificación de la dieta en la enfermedad renal
MedDRA	Diccionario médico para actividades de registro farmacéutico
MED ID	Identificación de medicamentos
IDTm	Intención de tratar modificada
Na	Sodio
NLA	Asociación Nacional de Lípidos
NOAEL	Nivel sin efecto adverso observado
Colesterol no unido a HDL	Colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad
OLA	Atorvastatina en abierto
PCSK9	Proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
FD	Farmacodinamia
PE	Exploración física
FC	Farmacocinética
PPAS	Conjunto de análisis por protocolo
PT	Tiempo de protrombina
QD	Una vez al día

(continuación)

Abreviatura o término especializado	Explicación
RBC	Glóbulos rojos
AAG	Acontecimiento adverso grave
SAP	Plan de análisis estadístico
TAS	Tensión arterial sistólica
EE	Error estándar
SP	Población de seguridad
$t_{1/2}$	Semivida de eliminación terminal
T2DM	Diabetes mellitus de tipo 2
TB	Bilirrubina total
TC	Colesterol total
AAST	Acontecimiento adverso surgido durante el tratamiento
TG	Triglicéridos
$t_{m\acute{a}x}$	Tiempo de concentración plasmática máxima observada
TSH	Hormona estimuladora del tiroides
TQT	QT/QTc exhaustivo
LSN	Límite superior de la normalidad
EE. UU.	Estados Unidos de América
WBC	Glóbulos blancos

Información básica de ETC-1002

Mecanismo de acción

5

ETC-1002 es un inhibidor de la adenosina trifosfato (ATP)-citrato liasa (ACL) de molécula pequeña, una enzima situada aguas arriba de la hidroximetil glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa (diana molecular de las estatinas) en la vía de la biosíntesis del colesterol. ETC-1002 puede mediar la inhibición competitiva de la ACL. La inhibición de la ACL disminuye la síntesis de colesterol en el hígado, lo que aumenta la expresión de LDLR y la eliminación de partículas de LDL de la sangre. Por tanto, la inhibición de la LCA por ETC-1002 se realiza a través de la misma vía que la inhibición de la HMG-CoA reductasa por las estatinas.

10

15

Una característica diferenciadora importante de ETC-1002 es que, a diferencia de las estatinas, no inhibe la síntesis de colesterol en el músculo esquelético. Por tanto, no se espera que ETC-1002 cause los efectos adversos asociados con la inhibición de la vía de biosíntesis del colesterol en el músculo esquelético.

Experiencia preclínica

20

La farmacología primaria de ETC-1002 se evaluó en varios modelos de dislipidemia en roedores bien caracterizados y predictivos. En estos estudios, ETC-1002 redujo el LDL-C y los triglicéridos (TG) y aumentó el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C).

25

Los resultados de los estudios de farmacología de seguridad no identificaron ningún riesgo significativo para los pacientes en el intervalo de exposiciones previsto para los estudios clínicos.

30

En los estudios de toxicología, se han realizado evaluaciones de ETC-1002 en ratones, ratas y monos en estudios orales de hasta 12 meses de duración. No se han identificado problemas significativos en el sistema nervioso central, ni respiratorios ni cardiovasculares. Los órganos diana identificados en estudios de dosis repetidas fueron el hígado y el riñón en ratas y monos, y los cambios fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento. Se observaron cambios en los parámetros de laboratorio clínico indicativos de la función hepática y renal en animales a dosis inferiores a las asociadas con una verdadera toxicidad. Los parámetros de laboratorio clínico de rutina seguirán siendo vigilados

cuidadosamente en los ensayos clínicos.

ETC-1002 no es mutagénico ni clastogénico en ensayos de toxicología genética tanto *in vitro* como *in vivo*.

5 En el estudio fundamental de 6 meses en ratas, la dosis del nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) fue de 30 mg/kg/día en ratas macho y hembra y los correspondientes valores del área bajo la curva durante 24 horas (AUC_{0-24}) de la suma de ETC-1002 y ESP 15228 fueron de hasta 528 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. En el estudio fundamental de 12 meses con monos, la dosis NOAEL fue de 60 mg/kg/día y el correspondiente valor de AUC_{0-24} de la suma de ETC-1002 y ESP15228 fue de hasta 4478 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

10 Los estudios *in vitro* indicaron que ETC-1002 no es un inhibidor ni un inductor de las principales enzimas del citocromo P450 (CYP) en concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. Asimismo, ETC-1002 no parece inhibir a los principales transportadores de fármacos.

15 Experiencia humana previa

20 Todo el programa clínico de ETC-1002 (realizado entre 2009 y 2015) ha incluido aproximadamente 1000 sujetos y pacientes, donde aproximadamente 700 recibieron dosis de ETC-1002 que van desde 2,5 hasta 240 mg/día (dosis múltiples) durante un máximo de 12 semanas. Hay 15 estudios clínicos completados (nueve de Fase 1 y seis de Fase 2), y los resúmenes de datos integrados se basan en los 6 estudios de Fase 2 completados.

25 Un análisis integrado de seis estudios de fase 2 dio como resultado medias de los MC ajustadas por placebo para el cambio porcentual desde el basal de aproximadamente 32 % con ETC-1002 180 mg en monoterapia, 50 % con ETC-1002 180 mg + ezetimiba 10 mg, y 22 % con 180 mg junto con la terapia con estatinas estable. La reducción del LDL-C con el tratamiento con ETC-1002 estuvo sistemáticamente acompañada de las reducciones correspondientes del colesterol no unido a HDL, TC, número de partículas LDL y apoB. En particular, también se observó un patrón de reducción de la hsCRP en todos los estudios, con un intervalo de cambio en la mediana del 20 % al 40 % respecto al basal. El efecto de ETC-1002 sobre el HDL-C y los TG ha sido en general neutro.

30 Los datos FC indican que ETC-1002 se absorbe rápidamente, observándose $T_{\text{máx}}$ en menos de 4 horas para ETC-1002 y 7 horas para ESP 15228. La $C_{\text{máx}}$ de ETC-1002 y ESP 15228 aumentan en proporción al aumento de la dosis. No obstante, la exposición sistémica, $AUC_{\text{tau,ss}}$, muestra un aumento ligeramente mayor que proporcional a la dosis al aumentar la dosis hasta 120 mg al día y lineal de 140 a 220 mg al día. La $t_{1/2}$ media es aproximadamente de 15 a 27 horas. El metabolito, ESP15228, alcanza una exposición sistémica del 20 % al 40 % del precursor, observándose el mayor porcentaje en las dosis más bajas; la $t_{1/2}$ media es un poco más larga que la del precursor, con valores de 20-33 horas.

35 No se demostró interacción farmacológica con la combinación de ETC-1002 y metformina u Ortho-Novum 1/35, un anticonceptivo oral combinado. Un estudio de bioequivalencia/efecto de los alimentos demostró que ETC-1002 se puede tomar independientemente de los alimentos. Las formulaciones de cápsula y comprimido producen resultados farmacocinéticos similares.

45 El efecto de ETC-1002 sobre la farmacocinética de atorvastatina se evaluó en el estudio 1002-007. En este estudio, todos los pacientes recibieron atorvastatina 10 mg/día durante un período de preparación de 28 días (estabilización con estatinas), seguido de un período de tratamiento durante el cual los pacientes recibieron atorvastatina 10 mg/día más una dosis diaria de ETC-1002 durante 8 semanas. Todos los pacientes comenzaron con ETC-1002 a una dosis de 60 mg/día, que se aumentó cada 2 semanas a 120 mg/día, a continuación 180 mg/día, a continuación 240 mg/día. Para determinar la interacción farmacológica entre ETC-1002 y atorvastatina, los parámetros farmacocinéticos de atorvastatina y orto-hidroxi atorvastatina el día 1 (al final del período de estabilización de estatinas; referencia) se compararon con los parámetros farmacocinéticos correspondientes en la semana 4 (momento en el que la dosis de ETC-1002 era de 120 mg/día; Prueba 1) y Semana 8 (momento en el que la dosis de ETC-1002 era de 240 mg/día; Prueba 2). Para atorvastatina y orto-hidroxi atorvastatina, si el intervalo de confianza (IC) del 90 % de la relación de las mediciones de exposición (AUC y/o $C_{\text{máx}}$) disminuía entre el 80 % y el 125 %, los 2 regímenes se considerarían similares sin interacción farmacológica.

55 Los resultados de las evaluaciones de interacción farmacológica muestran que un régimen diario de 10 mg de atorvastatina más 120 mg de ETC-1002 proporciona una exposición aproximadamente un 60 % mayor a atorvastatina y orto-hidroxi atorvastatina que las dosis diarias de 10 mg de atorvastatina sola. La dosis más alta de ETC-1002 (240 mg) administrada con atorvastatina también produjo una mayor exposición a la atorvastatina y a la orto-hidroxi atorvastatina que la administración de atorvastatina sola. Los aumentos con 120 y 240 mg son similares en cuanto a los aumentos de AUC y $C_{\text{máx}}$ para atorvastatina y metabolito. Este estudio mostró un aumento transitorio en la exposición de atorvastatina ($1,4\times$ a $2,0\times$) cuando se administra en combinación con ETC-1002. De forma importante, ETC-1002 en combinación con 10 mg de atorvastatina fue seguro y bien tolerado y tuvo como resultado una reducción incremental del LDL-C más allá de la atorvastatina sola.

65 El efecto del ETC-1002 en estado estacionario sobre la farmacocinética de dosis única de simvastatina, pravastatina

y rosuvastatina se evaluaron en el estudio 1002-012. En este estudio, los sujetos sanos fueron asignados a 1 de 3 cohortes de estatinas y recibieron una dosis oral única de simvastatina 20 mg (cohorte 1), pravastatina 40 mg (cohorte 2) o rosuvastatina 10 mg (cohorte 3) en la mañana del día -5. Se recogieron muestras de sangre seriadas para FC durante la mañana del día -3. Comenzando el Día 1, todos los sujetos recibieron ETC-1002 oral, 240 mg, una vez al día durante 16 días. En la mañana del Día 12, además ETC-1002, los sujetos recibieron una dosis única de una estatina, según su asignación de cohorte; se recogieron muestras de sangre seriadas para FC.

Los resultados de este estudio mostraron que las concentraciones plasmáticas y los parámetros farmacocinéticos de ETC-1002 y su metabolito ESP15228 después de la duodécima dosis diaria de 240 mg de ETC-1002 en combinación con una dosis única de simvastatina 20 mg, pravastatina 40 mg o rosuvastatina 10 mg fueron coincidentes con los de estudios previos de monoterapia y un estudio de dosis múltiples de ETC-1002 en combinación con atorvastatina.

Simvastatina y la exposición a simvastatina ($AUC_{0-\infty}$) aumentaron un 29 % y un 91 %, respectivamente, en presencia de ETC-1002 en estado estacionario en comparación con simvastatina sola. La $C_{\max}$ de simvastatina no pareció verse afectada por la coadministración con ETC-1002, mientras que la $C_{\max}$ de simvastatina aumentó en un 43 % para simvastatina en combinación con ETC-1002 diario en comparación con simvastatina sola. La magnitud de las relaciones de la media geométrica observadas para el AUC de prueba (simvastatina con ETC-1002) y de referencia (simvastatina sola) para el metabolito activo simvastatina fueron coincidentes con un aumento <2 veces; los resultados mostraron que la magnitud de la interacción fue menor para el compuesto original del profármaco (simvastatina).

La exposición a pravastatina (AUC_{inf} y $C_{\max}$) aumentó en un 99 % y ~2 veces, respectivamente, en presencia de ETC-1002 en estado estacionario en comparación con pravastatina sola. La magnitud de la relación de la media geométrica observada para el AUC de prueba (pravastatina con ETC-1002) y de referencia (pravastatina sola) fue coincidente con un aumento <2 veces.

La exposición a rosuvastatina (AUC_{inf} y $C_{\max}$) aumentó en un 69 % y un 208 %, respectivamente, en presencia de ETC-1002 en estado estacionario en comparación con rosuvastatina sola. La magnitud de la relación de la media geométrica observada entre el AUC de prueba (rosuvastatina con ETC-1002) y el de referencia (rosuvastatina sola) fue coincidente con un aumento <2 veces. Como en el Estudio 1002-007, la combinación de ETC-1002 y la terapia con estatinas fue segura y bien tolerada.

Los resultados del estudio exhaustivo del QT/QTc (TQT) (1002-022) no mostraron cambios significativos en QTc. Después de ETC-1002 240 mg al día durante 9 días, ETC-1002 no prolonga la duración del intervalo QT y no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre la frecuencia cardíaca y los intervalos PR y QRS.

Al revisar la incidencia de AAST que ocurrieron en ≥ 3 pacientes en cualquier grupo de tratamiento en los 6 estudios integrados de Fase 2, no pareció haber ninguna tendencia relacionada con la dosis en la frecuencia de AAST en los grupos de tratamiento con ETC-1002. El mayor número de pacientes que experimentaron al menos 1 AAST entre los grupos tratados con ETC-1002 se produjo en el grupo de dosis de ETC-1002 40 mg (75,6 %); esta frecuencia fue similar a la frecuencia de pacientes que experimentaron al menos 1 AAST en el grupo de placebo (74,2 %).

Dentro de la clasificación por órganos y sistemas (SOC), los porcentajes más altos de pacientes que experimentaron al menos 1 AAST en los grupos de tratamiento con ETC-1002 fueron infecciones e infestaciones, trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, y trastornos gastrointestinales.

En la clasificación SOC de infecciones e infestaciones, el porcentaje de pacientes que experimentaron al menos 1 AAST fue mayor en el grupo de ETC-1002 80 mg (25,0 %). Los grupos de tratamiento que incluyeron ETC-1002 tenían una frecuencia de AAST en esta SOC que varió del 11,6 % al 25 %, en comparación con ezetimiba 10 mg que tiene un 23,2 %, las estatinas en el basal tuvieron un 14,8 % y el placebo un 11,8 %. Los AAST más frecuentes por término preferente en la clasificación SOC (aquellos que ocurren en ≥ 3 pacientes en cualquier grupo de tratamiento) fueron bronquitis, nasofaringitis, sinusitis, infección de las vías respiratorias altas (IVRA) e infección del tracto urinario (ITU). Todos los AAST por término preferente en la clasificación SOC de infecciones e infestaciones ocurrieron en ≤ 8 % de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento.

En la clasificación SOC de trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, el porcentaje de pacientes que experimentaron al menos 1 AAST en casi todos los grupos de tratamiento con ETC-1002 fue igual o menor que la frecuencia en el grupo de placebo (23,7 %), con excepción del grupo de ETC-1002 240 mg (32,4%). Los AAST más frecuentes por término preferente en esta clasificación SOC (es decir, ocurrieron en ≥ 3 pacientes en cualquier grupo de tratamiento) fueron artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, debilidad muscular, mialgia y dolor en las extremidades. No hubo tendencias relacionadas con la dosis en la frecuencia de mialgia en los grupos de tratamiento con ETC-1002. Las notificaciones más frecuentes de mialgia se produjeron en el grupo de ETC-1002 120 mg + ezetimiba (7,7 %) y en el grupo de ezetimiba 10 mg (6,1 %). No hubo notificaciones de rabdomiólisis. Casi todos los AAST por término preferente en la clasificación SOC de trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo ocurrieron en < 8 % de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento, con la excepción de artralgia (9,7 % del grupo de placebo), dolor de espalda (8,1 % del grupo de ezetimiba 10 mg) y espasmos musculares (13,5 % del grupo de ETC-1002 240 mg).

Se notificaron un total de 11 AAG en los 6 estudios integrados de Fase 2; 5 (5/579; 0,9 %) fueron en pacientes que recibieron ETC-1002, 1 (1/99; 1 %) era un paciente que recibía ezetimiba 10 mg, 2 (2/61; 3,3 %) fueron en pacientes que recibían placebo + estatina de fondo, y 3 (3/93; 3,2 %) correspondieron a pacientes que recibieron placebo solo. Ningún AAG por término preferente tuvo más de un paciente que notificase el acontecimiento. No hubo AAG musculares.

Un paciente murió por causa desconocida. Se ha proporcionado una descripción completa de este paciente (18 de agosto de 2014, SN-0083). El paciente, un hombre blanco de 55 años con hiperlipidemia e intolerancia a las estatinas en el grupo de tratamiento de ETC-1002 120 mg (estudio 1002-008), experimentó muerte súbita el día 98 del estudio. Fue encontrado en el exterior, junto a una piscina, inconsciente y sin pulso. El certificado de defunción no proporcionaba la causa de la muerte. El investigador consideró el acontecimiento de muerte súbita (causa desconocida) y posiblemente relacionado con el fármaco del estudio, ya que no se podía descartar una relación temporal.

En general, otras medidas de seguridad, incluidos los resultados de laboratorio, no mostraron tendencias clínicamente significativas asociadas con ETC-1002 frente a placebo u otros agentes de comparación.

Selección de la dosis

En el programa de Fase 2 se han evaluado dosis de ETC-1002 que varían de 40 a 240 mg/día. Basado en datos del análisis integrado de seguridad y eficacia, los valores observados y el cambio porcentual desde el basal en el criterio de valoración principal de eficacia, LDL-C junto con un perfil de seguridad positivo, respaldan la elección de la dosis de 180 mg para los estudios de Fase 3. Un análisis integrado de seis estudios de Fase 2 dio como resultado medias de mínimos cuadrados (LSM) ajustadas por placebo para el cambio porcentual desde el basal de aproximadamente el 32 % con ETC-1002 180 mg en monoterapia, 50 % con ETC-1002 180 mg + ezetimiba 10 mg, y 22 % con 180 mg junto con la terapia con estatinas estable. Se observó que la dosis de 180 mg tenía un excelente perfil de seguridad. En conjunto, para equilibrar la eficacia y la seguridad, se eligió la dosis de 180 mg para el desarrollo clínico.

Terapia de fondo

ETC-1002 en este estudio se está evaluando actualmente como complemento de la terapia con estatinas en dosis altas (atorvastatina 80 mg).

Resumen de riesgos y beneficios

Hasta la fecha, los datos preclínicos y clínicos indican que ETC-1002 tiene un perfil riesgo-beneficio favorable. La capacidad de ETC-1002 para lograr respuestas clínicamente significativas para reducir el LDL-C y al mismo tiempo demostrar un perfil de tolerabilidad favorable en una variedad de poblaciones de pacientes respalda el desarrollo continuo de ETC-1002, un inhibidor oral de la ACL.

EJEMPLO 2

COMBINACIÓN DE DOSIS FIJA DE ETC-1002/ ESTATINA EN DOSIS ALTA

Se evalúa la eficacia reductora del LDL-C de ETC-1002 180 mg frente a placebo cuando se agrega a la terapia de fondo estable de atorvastatina 80 mg durante 28 días en pacientes tratados con estatinas.

Se evalúa la FC plasmática de dosis múltiples de atorvastatina 80 mg y sus metabolitos activos, orto-hidroxi atorvastatina y para-hidroxi atorvastatina, sola y en combinación con ETC-1002 180 mg en estado estacionario.

Los inventores contemplan que esta terapia complementaria es al menos tan eficaz como la de los estudios anteriores y tiene el mismo o mejor perfil de seguridad/tolerabilidad.

Sin desear quedar ligado a teoría alguna, los inventores creen que ETC-1002 180 mg comprimidos, cuando se administra además de una estatina estable en dosis altas (atorvastatina 80 mg), proporciona una eficacia reductora adicional del LDL-C en comparación con la atorvastatina sola y es seguro y tolerado en pacientes adultos tratados con estatinas. ETC-1002 en combinación mostrará aumentos en el AUC y $C_{\text{máx}}$ para las estatinas (atorvastatina, rosuvastatina, pravastatina y simvastatina) hasta 1,4 veces a 2,0 veces independientemente de las estructuras, propiedades fisicoquímicas o dosis de las estatinas y/o sus metabolitos cuando se administran.

Los pacientes serán aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir tratamientos con ETC-1002 180 mg comprimidos o placebo equivalente en comprimidos en forma doble ciego como complemento a la terapia con estatinas:

Los pacientes recibirán ETC-1002 como complemento del tratamiento con estatinas de alta intensidad, como se

muestra en la Tabla 3.

Tabla 3: Categorías de dosis de estatinas

Estatinas de alta intensidad	Estatinas de intensidad moderada (Referencia)	Estatinas de baja intensidad (Referencia)
• Atorvastatina 40-80 mg	• Atorvastatina 10-20 mg	• Simvastatina 10 mg
• Rosuvastatina 20-40 mg	• Rosuvastatina 5-10 mg	• Pravastatina 10-20 mg
• Simvastatina 80 mg [†] (referencia)	• Simvastatina 20-40 mg	• Lovastatina 20 mg
	• Pravastatina 40-80 mg	• Fluvastatina 20-40 mg
	• Lovastatina 40 mg	• Pitavastatina 1 mg
	• Fluvastatina XL 80 mg	
	• Fluvastatina 40 mg dos veces al día	
	• Pitavastatina 2-4 mg	

- 5 Los pacientes que toman simvastatina 80 mg deben tener antecedentes de tolerar simvastatina 80 mg durante un mínimo de los últimos 12 meses sin ninguna evidencia de toxicidad muscular.

Administración

- 10 Los pacientes toman el comprimido activo o el comprimido de placebo por vía oral una vez al día.

Los pacientes registrarán la dosis en diarios para registrar la hora y fecha de cada dosis tomada, si estaban en ayunas y la hora de la comida.

15 Evaluaciones farmacocinéticas

Se recogen muestras de sangre completa para medir las concentraciones plasmáticas de estatinas y metabolitos activos y ETC-1002 y metabolitos activos.

- 20 Se recogen y analizan muestras para determinar los lípidos básicos en ayunas, incluido el LDL-C calculado, TC, HDL-C, colesterol no unido a HDL, TG, apoB, apoA1 y hsCRP.

Tabla 4: Parámetros de laboratorio (Lípidos)

Prueba de laboratorio clínico

• Parámetros lipídicos básicos

- Colesterol total (TC)
- Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) calculado
- Colesterol no unido a HDL calculado
- Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C)
- Triglicéridos (TG)

Prueba de laboratorio clínico

• Otros parámetros

- Proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP)
- Apolipoproteína B (apoB)
- Apolipoproteína A1 (apoA1)

25 Evaluación de parámetros de seguridad

La información de seguridad incluye el registro de constantes vitales, AA, medicamentos concomitantes e informes de ECG.

30 Constantes vitales

Las constantes vitales incluirán la tensión arterial diastólica y sistólica, así como la frecuencia cardíaca.

Electrocardiograma

- 35 El registro de electrocardiogramas se realiza en puntos de recogida de muestras designados y se evalúa mediante

lecturas mecánicas.

Acontecimientos adversos

5 Un AA es cualquier suceso médico no deseado que se produce cuando a un paciente se le administra un producto farmacéutico, incluido el control, y que no necesariamente tiene una relación causal con el tratamiento.

10 Un AA puede ser cualquier signo desfavorable e involuntario (incluido un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada al uso de un medicamento, se considere o no relacionado con el medicamento, cualquier nueva enfermedad o exacerbación de una enfermedad existente, cualquier deterioro en mediciones no requeridas por el protocolo de un valor de laboratorio u otra prueba clínica (por ejemplo, ECG o rayos X) que tenga como resultado síntomas, un cambio en el tratamiento o la interrupción del fármaco del estudio.

15 Los AAST se definen como AA que comienzan o empeoran después de la primera dosis del PEI. Reacción adversa a los medicamentos

Reacción adversa al fármaco

20 Todas las respuestas nocivas e involuntarias a un medicamento relacionadas con cualquier dosis deben considerarse una reacción adversa a los medicamentos (RAM). "Respuestas" a un medicamento significa que una relación causal entre un medicamento y un AA es al menos una posibilidad razonable (es decir, no se puede descartar la relación).

25 Una RAM inesperada se define como una reacción adversa, cuya naturaleza o gravedad no concuerda con la información aplicable del producto (por ejemplo, IB para un producto en investigación no aprobado o prospecto/resumen de las características del producto para un producto aprobado).

La gravedad del AA se caracteriza por ser leve, moderada o grave según las siguientes definiciones:

30 Leve: Los acontecimientos suelen ser transitorios y no interfieren con las actividades diarias del paciente
Moderada: Los acontecimientos introducen un bajo nivel de molestias o preocupaciones para el paciente y pueden interferir con las actividades diarias
Grave: Los acontecimientos interrumpen la actividad diaria habitual del paciente, son incapacitantes con incapacidad para realizar actividades habituales, o afectan significativamente el estado clínico y justifican intervención y/o un seguimiento estrecho
35 Nota: Un AA intenso no tiene por qué ser grave y un AAG tampoco tiene por qué ser, por definición, intenso.

Definición de acontecimiento adverso grave

40 Un AAG se define como cualquier AA que ocurre a cualquier dosis y que produce cualquiera de los siguientes resultados:

45 Produce la muerte
Es potencialmente mortal
Requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente
Produce una discapacidad/incapacidad persistente o significativa, o interrupción sustancial de la capacidad del sujeto para llevar a cabo las tareas cotidianas
Es una anomalía congénita/defecto de nacimiento
Un acontecimiento médico importante

50 Acontecimientos médicos importantes que pueden no provocar la muerte, poner en peligro la vida o requerir hospitalización pueden considerarse un AAG cuando, basado en el criterio médico apropiado, pueden poner en peligro al paciente y pueden requerir intervención médica o quirúrgica para prevenir uno de los resultados enumerados en esta definición. Ejemplos de tales acontecimientos médicos incluyen broncoespasmo alérgico que requiere tratamiento intensivo en un servicio de urgencias, discrasias sanguíneas, convulsiones que no resultan en hospitalización, o el desarrollo de dependencia o abuso de drogas.
55

Determinación del tamaño de la muestra

60 Para el objetivo del estudio de reducción del LDL-C, se espera que el tamaño de la muestra de 40 pacientes en el grupo de tratamiento con atorvastatina 80 mg/día + ETC 1002 y 20 pacientes en el grupo de atorvastatina 80 mg/día + placebo (60 pacientes en total) proporcione un 80 % de potencia para detectar una diferencia del 15 % en el cambio porcentual desde el basal hasta el día 29 en el C-LDL calculado entre atorvastatina 80 mg/día + ETC 1002 y atorvastatina 80 mg/día + placebo. Este cálculo se basa en una prueba t bilateral con un nivel de significancia del 5 %, una desviación estándar común del 18 % y una tasa de abandono del 10 %. Los cálculos del tamaño de la muestra se realizaron utilizando nQuery Advisor®, versión 7.0 (Statistical Solutions).
65

Para el objetivo del estudio de interacción farmacológica FC, se espera que el tamaño de la muestra de 36 pacientes en el grupo de tratamiento con atorvastatina 80 mg/día + ETC 1002 (suponiendo que no se incluyan datos de 4 pacientes) proporcione una potencia estadística del 79 % o más para cada parámetro/analito, si la relación Prueba/Referencia esperada de las mediciones de exposición es del 100 % (sin diferencias entre atorvastatina sola y atorvastatina + ETC 1002) y el criterio de aceptación es del 80 % al 125 % para el intervalo de confianza (IC) del 90 %. Así pues, se prevé que 36 pacientes planificados en 1002 035 caractericen adecuadamente el efecto de ETC 1002 sobre la FC de atorvastatina.

El conjunto de análisis por protocolo (PPAS) se define como el conjunto de pacientes en el FAS que además tienen todas las muestras farmacocinéticas previas a la dosis >BLQ (para los pacientes con placebo, son muestras FC previas a la dosis de atorvastatina >BLQ; para pacientes ETC 1002, son muestras de atorvastatina previas a la dosis y de ETC previas a la dosis >BLQ) y tienen evaluaciones de lípidos el día 29. El PPAS se utilizará para análisis de sensibilidad seleccionados de los parámetros lipídicos.

Análisis farmacodinámico

Se proporcionará un resumen de los lípidos (LDL-C, TC, HDL-C, colesterol no unido a HDL, TG, apoB, apoA1 y hsCRP) a lo largo del tiempo. Para cada parámetro, el resumen incluirá el valor y el cambio porcentual desde el basal (para puntos temporales posteriores al basal) del valor.

El cambio porcentual desde el basal se calcula para el LDL-C y los demás parámetros.

Análisis farmacocinético y de interacción farmacológica

Los parámetros farmacocinéticos de atorvastatina, orto-hidroxi atorvastatina, para-hidroxi atorvastatina, ETC 1002 y ESP15228 después de la administración de dosis múltiples se derivan de los perfiles de concentración plasmática-tiempo de la siguiente manera:

C_{máx}: Concentración plasmática máxima observada

t_{máx}: Tiempo para C_{máx}, como se observó en el momento de la primera aparición dentro del perfil

AUC_{última}: Área bajo el perfil de concentración plasmática-tiempo desde el momento cero hasta el momento de la última concentración cuantificable (C_{última}), calculado utilizando el método trapezoidal lineal/log

AUC₂₄: Área bajo el perfil de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta 24 horas, calculado utilizando el método trapezoidal lineal/log

CL/F: Aclaramiento oral aparente, calculado a partir de dosis/AUC₂₄, solo para atorvastatina y ETC 1002

C_{mín}: Concentración plasmática mínima, como se observó antes de la administración del medicamento

C_{avg}: Concentración plasmática promedio, calculada a partir del AUC₂₄ dividido por el intervalo de dosificación, 24 horas

C₂₄: Concentración en muestra recogida 24 horas después de la dosis o antes de la siguiente dosis

Se utilizará el análisis FC no compartimental estándar para calcular la C_{máx}, t_{máx}, AUC_{última}, AUC₂₄, C_{mín}, C_{avg} y C₂₄. Los parámetros farmacocinéticos se resumirán con estadísticos descriptivos por día de muestreo y dosis de ETC 1002 utilizando la población de parámetros FC. Se puede utilizar una población de parámetros FC diferente para cada analito.

Evaluación de interacciones farmacológicas a partir de análisis FC

Evaluaciones de seguridad

Las evaluaciones de seguridad incluyen AA, laboratorios de seguridad clínica, PE, constantes vitales y ECG.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una combinación de dosis fija de:
- una dosis fija de ETC-1002; y
una dosis fija de una o más estatinas seleccionadas de: atorvastatina y rosuvastatina;
para usar en un método de tratamiento de la hipercolesterolemia en un sujeto;
- 10 en donde:
- la dosis fija de ETC-1002 es de 180 mg;
la dosis fija de atorvastatina es de 40 a 80 mg;
la dosis fija de rosuvastatina es de 20 a 40 mg.
- 15 2. Una combinación de dosis fija para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:
- la una o más estatinas es: atorvastatina; y
la dosis fija de atorvastatina es de 40 a 80 mg.
- 20 3. Una combinación de dosis fija para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:
- la una o más estatinas es: rosuvastatina; y
la dosis fija de rosuvastatina es de 20 a 40 mg.
- 25 4. Una combinación de dosis fija para usar de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el método es para tratar la hipercolesterolemia familiar.
- 30 5. Una composición terapéutica que comprende una cantidad terapéutica de:
- una dosis fija de ETC-1002; y
una dosis fija de una o más estatinas seleccionadas de: atorvastatina y rosuvastatina;
- 35 en donde:
- la dosis fija de ETC-1002 es de 180 mg;
la dosis fija de atorvastatina es de 40 a 80 mg;
la dosis fija de rosuvastatina es de 20 a 40 mg.
- 40 6. Una composición terapéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde:
- la una o más estatinas es: atorvastatina; y
la dosis fija de atorvastatina es de 40 a 80 mg.
- 45 7. Una composición terapéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde:
- la una o más estatinas es: rosuvastatina; y
la dosis fija de rosuvastatina es de 20 a 40 mg.

FIGURA 1

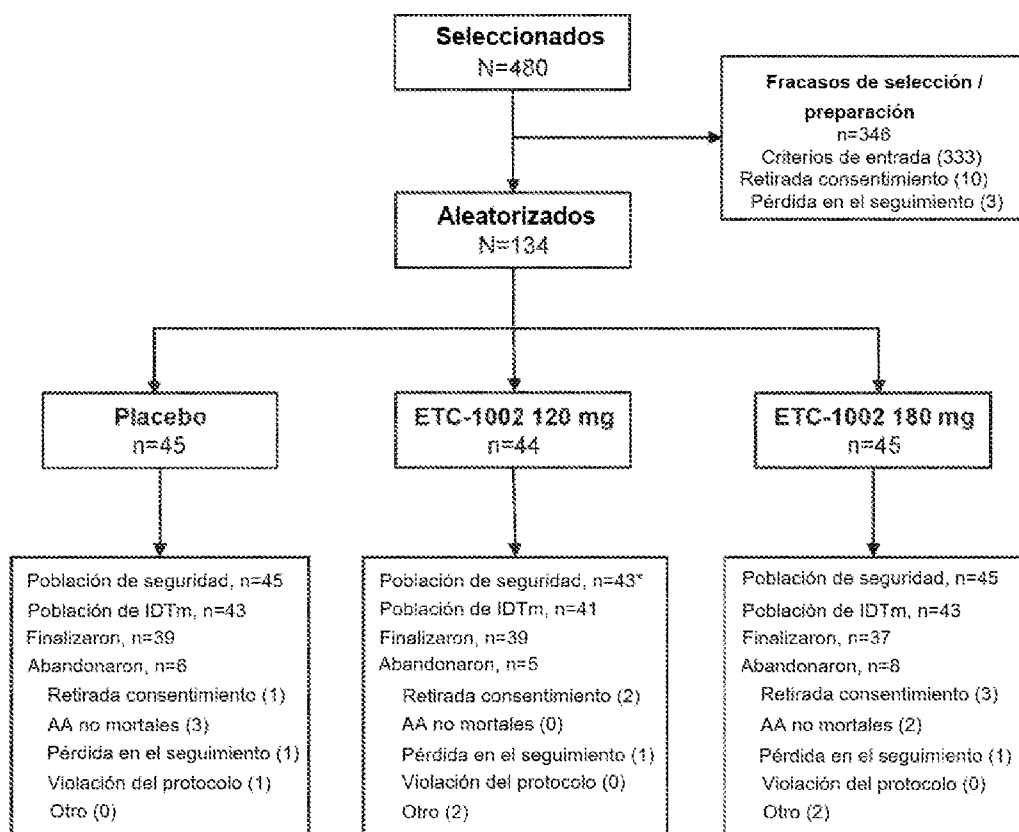


FIGURA 2

