

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 017 885**

51 Int. Cl.:

A61K 31/20 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.06.2022 PCT/US2022/031729**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2022 WO22256378**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2022 E 22740572 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2025 EP 4346795**

54 Título: **Composiciones que contienen ácido bempedoico solo o junto con tolvaptán para usar en un método de tratamiento de la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD)**

30 Prioridad:

02.06.2021 US 202163195843 P
03.11.2021 US 202163275077 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.05.2025

73 Titular/es:

ESPERION THERAPEUTICS, INC. (100.00%)
3891 Rancho Drive, Suite 150
Ann Arbor, MI 48108, US

72 Inventor/es:

PASTOR-SOLER, NURIA M.;
HALLOWS, KENNETH R.;
PINKOSKY, STEPHEN L.;
SASIELA, WILLIAM J. y
HALL, ASHLEY F.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 3 017 885 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

Composiciones que contienen ácido bempedoico solo o junto con tolvaptán para usar en un método de tratamiento de la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD)

Referencia a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio y la prioridad de la solicitud de patente de EE. UU. n.º 63/195 843 presentada el 2 de junio de 2021 y la solicitud de patente de EE. UU. n.º 63/275 077 presentada el 3 de noviembre de 2021.

Antecedentes

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es un trastorno genético grave caracterizado por el crecimiento de quistes en los riñones y la posterior pérdida de la función renal. A nivel mundial, la PQRAD afecta aproximadamente a entre 4 y 7 millones de personas, lo que representa un grave problema sanitario (Akoh; Current management of autosomal dominant polycystic kidney disease; World J. Nephrol.; 2015; 4(4); 468-79). Es la causa genética más frecuente de insuficiencia renal terminal, con una prevalencia de 1:500 a 1:1000 y 600 000 pacientes solo en los EE. UU. (Gabow; Autosomal dominant polycystic kidney disease; The New England Journal of Medicine; 1993; 329; 332-342). El avance de la enfermedad se caracteriza por el agrandamiento de las lesiones quísticas en el riñón y, a menudo, en el hígado, y conduce a un deterioro progresivo de la función renal, con un aumento asociado de la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con PQRAD (Gabow). La mayoría de los pacientes con PQRAD tienen mutaciones de pérdida de función en la proteína de polaridad policistina-1 (PKD1) y las opciones terapéuticas son limitadas (Torres *et al.*; Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease; N. Engl. J. Med.; 2012; 367; 2407-2418). De esta manera, el desarrollo de nuevas opciones de tratamiento para los pacientes con PQRAD representa un importante campo de estudio.

El tolvaptán es el único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la hiponatremia y la PQRAD. Funciona en los riñones como antagonista del receptor 2 de la vasopresina y provoca hidruresis (p. ej., eliminación de agua sin pérdida significativa de electrolitos) (Torres). Aunque el tolvaptán es eficaz para aliviar los síntomas y ralentizar el avance de la PQRAD, tiene un perfil de toxicidad que no resulta ideal. Específicamente, el tratamiento con tolvaptán tiene la reacción adversa dependiente de la dosis de riesgo de hepatotoxicidad, que incluye insuficiencia hepática aguda que requiere trasplante y lesión hepática mortal, por lo que requiere pruebas mensuales de la función hepática (Wu *et al.*; Mechanisms of tolvaptan-induced toxicity in HepG2 cells; Biochem. Pharmacol.; 2015; 95; 324-336). La situación del tolvaptán como único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la PQRAD indica la necesidad de nuevas opciones terapéuticas para tratar esta afección.

A pesar del éxito del tolvaptán, sigue habiendo una necesidad insatisfecha de opciones de tratamiento seguras y eficaces para los pacientes con PQRAD.

Sumario

La presente divulgación proporciona tratamientos farmacológicos combinados que comprenden un inhibidor de la ATP citrato liasa (ACL) (p. ej., ácido bempedoico) y un antagonista del receptor de la vasopresina 2 (p. ej., tolvaptán). La presente divulgación también proporciona métodos para usar las terapias farmacológicas combinadas descritas en el presente documento, incluyendo, por ejemplo, para el tratamiento de la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) en un sujeto que lo necesite. La divulgación proporciona adicionalmente métodos para usar el ácido bempedoico como agente único para el tratamiento de afecciones que incluyen la PQRAD.

En un aspecto, la divulgación proporciona una combinación de dosis fija que comprende ácido bempedoico y tolvaptán.

En diversas realizaciones de la divulgación, la combinación de dosis fija comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico. En diversas realizaciones de la divulgación, la combinación de dosis fija comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 120 mg de tolvaptán; o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg de tolvaptán.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona una combinación de dosis fija que comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg de tolvaptán; y una combinación de dosis fija que comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 60 mg de tolvaptán.

En diversas realizaciones de la divulgación, la combinación de dosis fija comprende aproximadamente 90 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 10 mg o aproximadamente 5 mg de tolvaptán. En ciertas realizaciones de la divulgación, la combinación de dosis fija comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico.

En determinadas realizaciones, la divulgación proporciona una combinación de dosis fija que comprende

- aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico y aproximadamente 5 mg de tolvaptán; una combinación de dosis fija que comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico y aproximadamente 10 mg de tolvaptán; una combinación de dosis fija que comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico y aproximadamente 15 mg de tolvaptán; una combinación de dosis fija que comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico y aproximadamente 30 mg de tolvaptán; una combinación de dosis fija que comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico y aproximadamente 45 mg de tolvaptán; una combinación de dosis fija que comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico y aproximadamente 60 mg de tolvaptán; y una combinación de dosis fija que comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico y aproximadamente 90 mg de tolvaptán.
- 5
- 10 En diversas realizaciones de la divulgación, la combinación de dosis fija está formulada para administración oral. En ciertas realizaciones de la divulgación, la combinación de dosis fija se formula como una forma farmacéutica oral sólida seleccionada del grupo que consiste en un comprimido, una cápsula, una cápsula de gelatina blanda, una píldora, una solución y una suspensión.
- 15 En otro aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende ácido bempedoico, tolvaptán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- En diversas realizaciones de la divulgación, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico. En diversas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 120 mg de tolvaptán; o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg de tolvaptán.
- 20
- En algunas realizaciones, la divulgación proporciona una composición que comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg de tolvaptán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y una composición farmacéutica que comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 60 mg de tolvaptán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25
- En diversas realizaciones de la divulgación, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 90 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 10 mg o aproximadamente 5 mg de tolvaptán. En ciertas realizaciones de la divulgación, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico.
- 30
- En realizaciones particulares, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico, aproximadamente 5 mg de tolvaptán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico, aproximadamente 10 mg de tolvaptán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico, aproximadamente 15 mg de tolvaptán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico, aproximadamente 30 mg de tolvaptán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico, aproximadamente 45 mg de tolvaptán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico, aproximadamente 60 mg de tolvaptán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico, aproximadamente 90 mg de tolvaptán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 35
- 40
- 45
- En diversas realizaciones de la divulgación, la composición farmacéutica se formula para suministro oral. En ciertas realizaciones de la divulgación, la composición farmacéutica se formula como una forma farmacéutica oral sólida seleccionada del grupo que consiste en un comprimido, una cápsula, una cápsula de gelatina blanda, una píldora, una solución y una suspensión.
- 50
- En ciertas realizaciones de la divulgación, la composición farmacéutica proporciona una liberación inmediata de ácido bempedoico. En otras realizaciones de la divulgación, la composición farmacéutica proporciona una liberación prolongada de ácido bempedoico.
- 55
- En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar la PQRAD en un sujeto que recibe tratamiento con tolvaptán, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de ácido bempedoico. En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para ralentizar el avance de la PQRAD en un sujeto que recibe tratamiento con tolvaptán, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de ácido bempedoico. En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para prevenir la insuficiencia renal en un sujeto con PQRAD que recibe tratamiento con tolvaptán, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de ácido bempedoico.
- 60
- En diversas realizaciones de la divulgación, la cantidad eficaz de ácido bempedoico es de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg. En ciertas realizaciones de la divulgación, la cantidad eficaz de ácido bempedoico es de aproximadamente 180 mg.
- 65

5 En diversas realizaciones de la divulgación, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tratamiento con tolvaptán tiene una disminución anual menor de la tasa de filtración glomerular estimada que un sujeto que no recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y el tratamiento con tolvaptán, o que solo recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico, o que solo recibe el tratamiento con tolvaptán. En diversas realizaciones de la divulgación, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tratamiento con tolvaptán tiene un aumento anual menor de volumen renal total que un sujeto que no recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y el tratamiento con tolvaptán, o que solo recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico, o que solo recibe el tratamiento con tolvaptán. En diversas realizaciones de la divulgación, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tratamiento con tolvaptán tiene una menor incidencia compuesta de criterios clínicos seleccionados de empeoramiento de la función renal, dolor en los riñones, hipertensión y albuminuria que un sujeto que no recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tratamiento con tolvaptán, o que solo recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico, o que solo recibe tratamiento con tolvaptán.

15 En diversas realizaciones de la divulgación, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tratamiento con tolvaptán tiene una actividad AMPK hepática superior a la de un sujeto que no recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tratamiento con tolvaptán, o que recibe únicamente el tratamiento con tolvaptán. En diversas realizaciones de la divulgación, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tratamiento con tolvaptán tiene un grado de fosforilación de acetil-coenzima A carboxilasa (ACC) hepática superior al de un sujeto que no recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tratamiento con tolvaptán, o que recibe únicamente el tratamiento con tolvaptán. En diversas realizaciones de la divulgación, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y el tratamiento con tolvaptán tiene un grado de actividad del coactivador 1- α del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PGC1 α) superior al de un sujeto que recibe únicamente el tratamiento con tolvaptán.

25 En diversas realizaciones de la divulgación, la cantidad eficaz de ácido bempedoico se administra por vía oral.

30 En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar la PQRAD en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método la administración al sujeto de una combinación de dosis fija de ácido bempedoico y tolvaptán, en donde la combinación de dosis fija comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg de tolvaptán. En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para ralentizar el avance de la PQRAD en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método la administración al sujeto de una combinación de dosis fija de ácido bempedoico y tolvaptán, en donde la combinación de dosis fija comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg de tolvaptán. En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para prevenir la insuficiencia renal en un sujeto con PQRAD, comprendiendo el método la administración al sujeto de una combinación de dosis fija de ácido bempedoico y tolvaptán, en donde la combinación de dosis fija comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg de tolvaptán.

40 En diversas realizaciones de la divulgación, el sujeto que recibe la combinación de dosis fija tiene una disminución anual menor de la tasa de filtración glomerular estimada que un sujeto que no recibe la combinación de dosis fija, o que recibe solo de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico, o que recibe solo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg de tolvaptán. En diversas realizaciones de la divulgación, el sujeto que recibe la combinación de dosis fija tiene un aumento anual menor del volumen renal total que un sujeto que no recibe la combinación de dosis fija, o que recibe solo de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico, o que recibe solo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg de tolvaptán. En diversas realizaciones de la divulgación, el sujeto que recibe la combinación de dosis fija tiene una menor incidencia compuesta de criterios clínicos seleccionados de empeoramiento de la función renal, dolor en los riñones, hipertensión y albuminuria que un sujeto que no recibe la combinación de dosis fija, o que recibe solo de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico, o que recibe solo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg de tolvaptán.

55 En diversas realizaciones de la divulgación, el sujeto que recibe la combinación de dosis fija tiene mayor actividad AMPK hepática que un sujeto que no recibe la combinación de dosis fija, o que recibe solo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg de tolvaptán. En diversas realizaciones de la divulgación, el sujeto que recibe la combinación de dosis fija tiene un mayor grado de fosforilación de ACC hepática que un sujeto que no recibe la combinación de dosis fija, o que recibe solo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg de tolvaptán. En diversas realizaciones de la divulgación, el sujeto que recibe la combinación de dosis fija tiene un mayor grado de actividad del coactivador 1- α del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PGC1 α) que un sujeto que recibe solo entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 90 mg de tolvaptán.

En diversas realizaciones de la divulgación, la combinación de dosis fija se administra por vía oral.

65 En diversas realizaciones de la divulgación, la combinación de dosis fija comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico. En ciertas realizaciones de la divulgación, la combinación de dosis fija comprende aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 30 mg,

aproximadamente 45 mg, aproximadamente 60 mg o aproximadamente 90 mg de tolvaptán.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar la PQRAD en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán. En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para ralentizar el avance de la PQRAD en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán. En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para prevenir la insuficiencia renal en un sujeto con PQRAD que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán.

En diversas realizaciones de la divulgación, la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico. En diversas realizaciones de la divulgación, la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico. En diversas realizaciones de la divulgación, la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán comprende aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 60 mg o aproximadamente 90 mg de tolvaptán.

En diversas realizaciones de la divulgación, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán tiene una disminución anual menor de la tasa de filtración glomerular estimada que un sujeto que recibe placebo, o que recibe solo ácido bempedoico, o que recibe solo tolvaptán. En diversas realizaciones de la divulgación, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán tiene una disminución anual menor del volumen renal total que un sujeto que recibe placebo, o que recibe solo ácido bempedoico, o que recibe solo tolvaptán. En diversas realizaciones de la divulgación, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán tiene una menor incidencia compuesta de criterios clínicos seleccionados de empeoramiento de la función renal, dolor en los riñones, hipertensión y albuminuria que un sujeto que recibe placebo, o que recibe solo ácido bempedoico, o que recibe solo tolvaptán.

En diversas realizaciones de la divulgación, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán tiene mayor actividad AMPK hepática que un sujeto que recibe placebo, o que recibe solo tolvaptán. En diversas realizaciones de la divulgación, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán tiene mayor grado de fosforilación de ACC hepática que un sujeto que recibe placebo, o que recibe solo tolvaptán. En diversas realizaciones de la divulgación, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán tiene un grado de actividad del coactivador 1- α del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PGC1 α) superior al de un sujeto que recibe únicamente tolvaptán.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar la PQRAD en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de ácido bempedoico. En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para ralentizar el avance de la PQRAD en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de ácido bempedoico. En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para prevenir la insuficiencia renal en un sujeto con PQRAD, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de ácido bempedoico.

En diversas realizaciones de la divulgación, la cantidad eficaz de ácido bempedoico es de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg. En ciertas realizaciones de la divulgación, la cantidad eficaz de ácido bempedoico es de aproximadamente 180 mg.

En diversas realizaciones de la divulgación, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico tiene una disminución anual menor de la tasa de filtración glomerular estimada que un sujeto que recibe placebo, o tiene una disminución anual equivalente o menor de la tasa de filtración glomerular estimada que un sujeto que recibe tratamiento con tolvaptán. En diversas realizaciones, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico tiene un aumento anual menor del volumen renal total que un sujeto que recibe placebo, o tiene un aumento anual equivalente o menor del volumen renal total que un sujeto que recibe tratamiento con tolvaptán. En diversas realizaciones de la divulgación, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico tiene una menor incidencia compuesta de criterios clínicos seleccionados de empeoramiento de la función renal, dolor en los riñones, hipertensión y albuminuria que un sujeto que recibe placebo, o tiene una incidencia compuesta equivalente o menor de criterios clínicos seleccionados de empeoramiento de la función renal, dolor en los riñones, hipertensión y albuminuria que un sujeto que recibe tratamiento con tolvaptán. En diversas realizaciones de la divulgación, la cantidad eficaz de ácido bempedoico se administra por vía oral.

En diversas realizaciones de la divulgación, el sujeto es un ser humano.

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1A es un ensayo de inmunotransferencia que muestra la expresión de la proteína transportadora de ácidos grasos 2 (FATP2, también conocida como acil-CoA sintetasa de cadena muy larga (ACSVL1) y/o el gen SLC27A2) en homogeneizados de diferentes tejidos de ratón (hígado, pulmón, riñón, bazo y músculo), líneas celulares renales procedentes del túbulo proximal (PT) (S3, PKD1 nulo) y líneas celulares renales procedentes del conducto colector

medular interno (IMCD) (IMCD3 [WT] e ID1-3E5 [PQR]).

La **FIG. 1B** es un ensayo de inmunotransferencia que muestra la expresión de las isoformas FATP2a de 70 kDa y FATP2b de 55 kDa en homogeneizados de tejido renal de ratón natural y mutante con PQRAD (Pkd1RC/RC).

5 La **FIG. 1C** es un ensayo de inmunotransferencia que muestra la expresión y actividad de la proteína ATP citrato liasa (ACLY) en células epiteliales de riñón de ratón Pkd1-/- procedentes del conducto colector medular interno en comparación con las naturales.

La **FIG. 1D** es un histograma que compara las proporciones de expresión de ACLY fosforilada y ACLY total en células naturales procedentes del IMCD y células con inactivación de PKD1.

10 La **FIG. 1E** es un ensayo de inmunotransferencia que muestra la expresión y actividad de la proteína ACLY en células epiteliales de riñón de ratón Pkd1-heterocigotas y Pkd1-nulas procedentes del túbulo proximal (PT) en comparación con las naturales.

La **FIG. 1F** es un histograma que compara las proporciones de expresión de ACLY fosforilada y ACLY total en células Pkd1-heterocigotas y Pkd1-nulas procedentes del PT.

15 La **FIG. 2A** muestra fotografías que comparan el crecimiento de quistes en cultivos tridimensionales de células Pkd1-/- procedentes de PT sin tratar, tratadas con ETC-1002 o tratadas con SB-204990, con y sin metformina.

La **FIG. 2B** es un gráfico que compara el área quística de cultivos tridimensionales de células Pkd1-/- procedentes de PT sin tratar, tratadas con ETC-1002 o tratadas con SB-204990, con y sin metformina.

La **FIG. 2C** muestra fotografías que comparan el crecimiento de quistes en cultivos tridimensionales de células Pkd1-/- procedentes de IMCD sin tratar o tratadas con ETC-1002, con y sin metformina.

20 La **FIG. 2D** es un gráfico que compara el área quística de cultivos tridimensionales de células Pkd1-/- procedentes de IMCD sin tratar o tratadas con ETC-1002, con y sin metformina.

La **FIG. 3A** muestra imágenes de tinciones de HE de secciones de riñón de ratones Cre+ el día postnatal 22 tratados con vehículo, ácido bempedoico o tolvaptán; así como una imagen de una sección de riñón de un ratón de control sin inducir y sin PQR.

25 La **FIG. 3B** es un histograma que compara el porcentaje de peso total del riñón con respecto a peso corporal en un modelo de ratón de la PQRAD con aparición temprana y desarrollo rápido, con los grupos tratados con vehículo, tolvaptán 30 mg/kg/d, tolvaptán 100 mg/kg/d, ácido bempedoico 30 mg/kg/d, tolvaptán 30 mg/kg/d + ácido bempedoico 30 mg/kg/d y tolvaptán 100 mg/kg/d + ácido bempedoico 30 mg/kg/d; y en un grupo de control sin inducir, sin tratar y sin PQR.

30 La **FIG. 3C** es un histograma que compara el nitrógeno ureico sanguíneo (NUS) en un modelo de ratón de la PQRAD con aparición temprana y desarrollo rápido, con los grupos tratados con vehículo, tolvaptán 30 mg/kg/d, tolvaptán 100 mg/kg/d, ácido bempedoico 30 mg/kg/d, tolvaptán 30 mg/kg/d + ácido bempedoico 30 mg/kg/d o tolvaptán 100 mg/kg/d + ácido bempedoico 30 mg/kg/d; y en un control sin inducir, sin tratar y sin PQR.

35 La **FIG. 4A** es un ensayo de inmunotransferencia de lisados renales de los grupos de tratamiento descritos en las FIGS. 3B y 3C que compara la expresión de la molécula-1 de lesión renal (KIM-1) en relación con la expresión de proteína total entre los grupos de tratamiento.

La **FIG. 4B** es un histograma que compara la expresión de la molécula-1 de lesión renal (KIM-1) en lisado renal en relación con la expresión total de proteínas entre los grupos de tratamiento descritos en las FIGS. 3B y 3C.

40 La **FIG. 5A** es un ensayo de inmunotransferencia de lisados renales de los grupos de tratamiento descritos en las FIGS. 3B y 3C que compara la expresión de AMPK-pThr¹⁷² en relación con la expresión de proteína total entre los grupos de tratamiento.

La **FIG. 5B** es un histograma que compara la expresión de Thr¹⁷² en lisado renal en relación con la expresión total de proteínas entre los grupos de tratamiento descritos en las FIGS. 3B y 3C.

45 La **FIG. 6A** es un ensayo de inmunotransferencia de lisados renales de los grupos de tratamiento descritos en las FIGS. 3B y 3C que compara la expresión de pP70S6K en relación con la expresión de proteína total entre los grupos de tratamiento.

La **FIG. 6B** es un histograma que compara la expresión de pP70S6K en lisado renal en relación con la expresión total de proteínas entre los grupos de tratamiento descritos en las FIGS. 3B y 3C.

50 La **FIG. 7A** es un ensayo de inmunotransferencia de lisados renales de los grupos de tratamiento descritos en las FIGS. 3B y 3C que compara la expresión de pERK en relación con la expresión de proteína total entre los grupos de tratamiento.

La **FIG. 7B** es un histograma que compara la expresión de pERK en lisado renal en relación con la expresión total de proteínas entre los grupos de tratamiento descritos en las FIGS. 3B y 3C.

55 La **FIG. 8A** es un ensayo de inmunotransferencia de lisados renales de los grupos de tratamiento descritos en las FIGS. 3B y 3C que compara la expresión de pACLY en relación con la expresión de proteína total entre los grupos de tratamiento.

La **FIG. 8B** es un histograma que compara la expresión de pACLY en lisado renal en relación con la expresión total de proteínas entre los grupos de tratamiento descritos en las FIGS. 3B y 3C.

60 La **FIG. 9A** es un ensayo de inmunotransferencia de lisados renales de los grupos de tratamiento descritos en las FIGS. 3B y 3C que compara la expresión de NGAL en relación con la expresión de proteína total entre los grupos de tratamiento.

La **FIG. 9B** es un histograma que compara la expresión de NGAL en lisado renal en relación con la expresión total de proteínas entre los grupos de tratamiento descritos en las FIGS. 3B y 3C.

65 La **FIG. 10A** es un ensayo de inmunotransferencia de lisados hepáticos de los grupos de tratamiento descritos en las FIGS. 3B y 3C que recibieron vehículo, ácido bempedoico 30 mg/kg/d, tolvaptán 100 mg/kg/d o tolvaptán 100 mg/kg/d + ácido bempedoico 30 mg/kg/d, que compara la expresión de pACLY en relación con la expresión

total de proteínas entre los grupos de tratamiento.

La **FIG. 10B** es un histograma que compara la expresión de pACLY en lisado hepático en relación con la expresión total de proteínas entre los grupos de tratamiento descritos en la **FIG. 10A**.

5 La **FIG. 11A** es un ensayo de inmunotransferencia de lisados hepáticos de los grupos de tratamiento descritos en las **FIGS. 3B y 3C** que recibieron vehículo, ácido bempedoico 30 mg/kg/d, tolvaptán 100 mg/kg/d o tolvaptán 100 mg/kg/d + ácido bempedoico 30 mg/kg/d, que compara la expresión de FATP2 en relación con la expresión total de proteínas entre los grupos de tratamiento

La **FIG. 11B** es un histograma que compara la expresión de FATP2 en lisado hepático en relación con la expresión total de proteínas entre los grupos de tratamiento descritos en la **FIG. 11A**.

10 La **FIG. 12A** es un ensayo de inmunotransferencia de lisados hepáticos de los grupos de tratamiento descritos en las **FIGS. 3B y 3C** que recibieron vehículo, ácido bempedoico 30 mg/kg/d, tolvaptán 100 mg/kg/d o tolvaptán 100 mg/kg/d + ácido bempedoico 30 mg/kg/d, que compara la expresión de pThr172 en relación con la expresión total de proteínas entre los grupos de tratamiento.

15 La **FIG. 12B** es un histograma que compara la expresión de pThr172 en lisado hepático en relación con la expresión total de proteínas entre los grupos de tratamiento descritos en la **FIG. 12A**.

La **FIG. 13A** es un ensayo de inmunotransferencia de lisados hepáticos de los grupos de tratamiento descritos en las **FIGS. 3B y 3C** que recibieron vehículo, ácido bempedoico 30 mg/kg/d, tolvaptán 100 mg/kg/d o tolvaptán 100 mg/kg/d + ácido bempedoico 30 mg/kg/d, que compara la expresión de pACC en relación con la expresión total de proteínas entre los grupos de tratamiento.

20 La **FIG. 13B** es un histograma que compara la expresión de pACC en lisado hepático en relación con la expresión total de proteínas entre los grupos de tratamiento descritos en la **FIG. 13A**.

La **FIG. 14A** es un ensayo de inmunotransferencia de lisados hepáticos de los grupos de tratamiento descritos en las **FIGS. 3B y 3C** que recibieron vehículo, ácido bempedoico 30 mg/kg/d, tolvaptán 100 mg/kg/d o tolvaptán 100 mg/kg/d + ácido bempedoico 30 mg/kg/d, que compara la expresión de PGC1 α en relación con la expresión total de proteínas entre los grupos de tratamiento.

25 La **FIG. 14B** es un histograma que compara la expresión de PGC1 α en lisado hepático en relación con la expresión total de proteínas entre los grupos de tratamiento descritos en la **FIG. 14A**.

La **FIG. 15A** es un ensayo de inmunotransferencia de lisados hepáticos de los grupos de tratamiento descritos en las **FIGS. 3B y 3C** que recibieron vehículo, ácido bempedoico 30 mg/kg/d, tolvaptán 100 mg/kg/d o tolvaptán 100 mg/kg/d + ácido bempedoico 30 mg/kg/d, que compara la expresión de Cas3 escindida en relación con la expresión total de proteínas entre los grupos de tratamiento.

30 La **FIG. 15B** es un histograma que compara la expresión de Cas3 escindida en lisado hepático en relación con la expresión total de proteínas entre los grupos de tratamiento descritos en la **FIG. 15A**.

35 La **FIG. 16** es un histograma que compara el porcentaje de peso total del riñón con respecto a peso corporal en un modelo de ratón de la PQRAD con aparición tardía y desarrollo lento. Los ratones se dividieron en tres grupos. Dos grupos fueron sacrificados en diferentes momentos tras la inducción de la PQR, ambos divididos en subgrupos que recibieron ácido bempedoico o control. Un grupo fue sacrificado tras la inducción de la PQR para actuar como control y facilitar la interpretación de la magnitud del efecto del tratamiento.

40 Descripción detallada

Definiciones

45 Para facilitar la comprensión de la presente divulgación, a continuación, se define una serie de términos y expresiones.

A menos que se definan de otro modo, todas las expresiones técnicas y científicas usadas en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la presente divulgación. Las abreviaturas utilizadas en el presente documento tienen su significado convencional dentro de los campos químico y biológico. Las estructuras y fórmulas químicas definidas en el presente documento se construyen 50 siguiendo las reglas convencionales de la valencia química conocidas en la técnica química.

A lo largo de la descripción, donde se describe que las composiciones y kits tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, o donde se describe que los procesos y métodos tienen, incluyen o comprenden etapas específicas, se contempla que, adicionalmente, existen composiciones y kits de la presente divulgación que consisten 55 prácticamente en, o consisten en, los componentes enumerados, y que existen procesos y métodos según la presente divulgación que consisten prácticamente en, o consisten en, las etapas de procesamiento citadas.

En la solicitud, donde se dice que un elemento o componente está incluido y/o seleccionado de una lista de elementos o componentes enumerados, debe entenderse que el elemento o componente puede ser uno cualquiera de los 60 elementos o componentes citados, o que el elemento o componente puede seleccionarse de un grupo consistente en dos o más de los elementos o componentes citados.

Además, debe entenderse que los elementos y/o características de una composición o un método descritos en el presente documento pueden combinarse de diversas maneras sin desviarse del espíritu y alcance de la presente divulgación, ya aparezcan de forma explícita o implícita en el presente documento. Por ejemplo, cuando se hace 65 referencia a un compuesto particular, dicho compuesto puede usarse en diversas realizaciones de composiciones de

- la presente divulgación y/o en métodos de la presente divulgación, a menos que se entienda otra cosa por el contexto. Dicho de otro modo, en la presente solicitud, las realizaciones se han descrito y representado de forma que se pueda escribir y dibujar una aplicación clara y concisa, pero está previsto y se apreciará que las realizaciones pueden combinarse o separarse de diversas maneras sin alejarse de las presentes enseñanzas y divulgación(es). Por ejemplo,
- 5 se apreciará que todas las características descritas y representadas en el presente documento pueden ser aplicables a todos los aspectos de la(s) divulgación(es) descrita(s) y representada(s) en el presente documento.
- Los artículos "un" y "una" se utilizan en la presente solicitud para hacer referencia a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo, a menos que resulte inadecuado por el contexto. A modo de ejemplo,
- 10 "un elemento" se refiere a un elemento o más de un elemento.
- La expresión "y/o" se usa en la presente divulgación para significar "y" u "o", a menos que se indique lo contrario.
- Debe entenderse que la expresión "al menos uno de" incluye individualmente cada uno de los objetos enumerados después de la expresión y las diversas combinaciones de dos o más de los objetos enumerados, a menos que se entienda otra cosa por el contexto y el uso. Debe entenderse que la expresión "y/o" en relación con tres o más objetos enumerados tiene el mismo significado, salvo que se entienda otra cosa por el contexto.
- 15 El uso del término "incluir", "incluye", "incluyendo", "tener", "tiene", "teniendo", "contener", "contiene" o "conteniendo", incluidos los equivalentes gramaticales de los mismos, debe entenderse en general como abierto y no limitativo, por ejemplo, sin excluir elementos o etapas adicionales no enumerados, salvo que se indique específicamente lo contrario o se deduzca del contexto.
- 20 Cuando el uso del término "aproximadamente" se antepone a un valor cuantitativo, la presente divulgación también incluye el propio valor cuantitativo específico, salvo que se indique específicamente lo contrario. Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a una variación de $\pm 10\%$ del valor nominal, salvo que se indique lo contrario o se deduzca del contexto.
- 25 Debe entenderse que el orden de las etapas o el orden para realizar determinadas acciones es irrelevante mientras la presente divulgación permanezca operativa. Por otro lado, se pueden realizar dos o más etapas o acciones simultáneamente.
- 30 En diferentes sitios en la presente memoria descriptiva, las variables o los parámetros se divulgan en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la descripción incluya todas y cada una de las subcombinaciones de los miembros de tales grupos e intervalos. Por ejemplo, se entiende que un número entero en el intervalo de 0 a 40 divulga específicamente de forma individual 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 y 40, y se entiende que un número entero en el intervalo de 1 a 20 divulga específicamente de forma individual 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20.
- 35 El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ilustrativo en el presente documento, por ejemplo, "tal como" o "incluido", está destinado simplemente a ilustrar mejor la presente divulgación y no plantea una limitación en el alcance de la divulgación, a menos que se reivindique. Ningún término en la memoria descriptiva debe interpretarse como una indicación de que cualquier elemento no reivindicado sea esencial para la práctica de la presente divulgación.
- 40 Como cuestión general, las composiciones que especifican un porcentaje se expresan en peso, salvo que se indique lo contrario. Además, si una variable no va acompañada de una definición, entonces tiene prevalencia la definición anterior de la variable.
- 45 Como se usa en el presente documento, "composición farmacéutica" o "formulación farmacéutica" se refiere a la combinación de un principio activo con un vehículo, inerte o activo, lo que hace que la composición se especialmente adecuada para su uso diagnóstico o terapéutico *in vivo* o *ex vivo*.
- 50 Las expresiones "farmacéuticamente aceptable" y "farmacológicamente aceptable", como se usan en el presente documento, se refieren a compuestos, entidades moleculares, composiciones, materiales y/o formas farmacéuticas que no producen una reacción adversa, alérgica o negativa distinta cuando se administran a un animal, o a un ser humano, según sea adecuado. Para su administración a seres humanos, las preparaciones deben cumplir los estándares de esterilidad, pirogenicidad y seguridad y pureza generales exigidos por las autoridades reguladoras que evalúan la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos y los medicamentos, p. ej., la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos. "Farmacéuticamente aceptable" y "farmacológicamente aceptable" pueden significar aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países distintos a los Estados Unidos o listado en la Farmacopea de los EE. UU. u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales y, más en particular, en seres humanos.
- 55 Como se usa en el presente documento, "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal de un grupo ácido o básico que pueda estar presente en un compuesto de la presente divulgación (p. ej., ácido bempedoico), sal
- 60
- 65

que es compatible con la administración farmacéutica. Por ejemplo, uno o ambos grupos de ácido carboxílico del ácido bempedoico pueden transformarse en sal(es) farmacéuticamente aceptable(s).

5 Como conocen los expertos en la materia, las "sales" de los compuestos pueden proceder de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos incluyen, pero sin limitación, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico y bencenosulfónico. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque en sí mismos no son farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como productos intermedios en la obtención de los compuestos descritos en el presente documento y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

10 Los ejemplos de bases incluyen, pero sin limitación, hidróxidos de metales alcalinos (p. ej., de sodio y potasio), hidróxidos de metales alcalinotérreos (p. ej., magnesio y calcio), amoniaco y compuestos de fórmula NW_4^+ , en donde W es alquilo C_{1-4} y similares.

15 Los ejemplos de sales incluyen, pero sin limitación, acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, fluctoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato y similares. Otros ejemplos de sales incluyen aniones de los compuestos de la presente divulgación compuestos con un catión adecuado, tal como Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , NH_4^+ y NW_4^+ (donde W puede ser un grupo alquilo C_{1-4}), y similares.

20 Para su uso terapéutico, las sales de los compuestos de la presente divulgación se consideran farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden usarse, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

25 Como se usa en el presente documento, "portador" se refiere a un material, composición o vehículo, tal como un material de relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante, implicado en llevar o transportar un agente farmacéutico tal como el ácido bempedoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, desde un órgano o parte del organismo a otro órgano o parte del organismo.

30 Como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que ayuda en la administración de un principio activo y/o en la absorción por parte de un sujeto, y puede incluirse en las composiciones de la presente divulgación sin que produzcan un efecto toxicológico significativamente adverso en el paciente. Los ejemplos no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, NaCl, soluciones salinas normales, tales como suero salino tamponado con fosfato, emulsiones (p. ej., tales como una emulsión de aceite/agua o agua/aceite), solución de lactato de Ringer, sacarosa normal, glucosa normal, aglutinantes, materiales de relleno, disgregantes, lubricantes, recubrimientos, edulcorantes, saborizantes, soluciones salinas (tales como solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas, carbohidratos, tales como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona y colorantes, y similares. Dichas preparaciones se pueden esterilizar y, si se desea, mezclarse con coadyuvantes, tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes y/o sustancias aromáticas, y similares que no reaccionen perjudicialmente con los compuestos de la divulgación. Para ejemplos de excipientes, véase Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15.^a Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA (1975).

35 Como se usan en el presente documento, "tratar", "que trata" y "tratamiento" incluyen una acción que se produce mientras un sujeto padece una enfermedad, un trastorno o una afección específicos, que reduce la gravedad de la enfermedad, el trastorno o la afección, o que retarda o ralentiza el avance de la enfermedad, el trastorno o la afección (por ejemplo, disminuir, reducir, modular, aliviar o eliminar, lo que da lugar a una mejora de la afección, enfermedad, trastorno y similares), o disminuye, reduce, modula, alivia o elimina un síntoma de la misma. Tratar puede ser curar, mejorar o al menos aliviar parcialmente el trastorno. En determinadas realizaciones, tratar es curar la enfermedad.

40 Como se usan en el presente documento, "reducir" o "reducción" de un síntoma o síntomas (y los equivalentes gramaticales de esta expresión) se refieren a una disminución de la gravedad o la frecuencia del síntoma o síntomas, o a la eliminación del síntoma o síntomas. Por ejemplo, "reducir" o "reducción" de la poliquistosis renal puede referirse a una disminución de la tasa de crecimiento de los quistes renales o a una disminución de la tasa de pérdida de la función renal.

45 Como se usan en el presente documento, "reducir" o "reducción" de un biomarcador/parámetro de laboratorio o signo vital elevado asociado con una enfermedad divulgada en el presente documento puede referirse a una disminución del biomarcador/parámetro de laboratorio o signo vital elevado, por ejemplo, a un criterio de valoración predeterminado clínicamente relevante (p. ej., un nivel clínicamente normal).

50 Como se usan en el presente documento, "sujeto" y "paciente" se utilizan indistintamente y se refieren a un organismo

que se va a tratar con los métodos y composiciones de la presente divulgación. Dichos organismos son preferentemente un mamífero (p. ej., ser humano, ratón, rata, cobaya, perro, gato, caballo, vaca, cerdo o primate no humano, tal como un mono, chimpancé, babuino y macaco de la India) y, más preferentemente, un ser humano.

5 Como se usa en el presente documento, "forma farmacéutica sólida" se refiere a una o varias dosis farmacéuticas en forma sólida, p. ej., comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, sobres, polvos reconstituibles, inhaladores de polvo seco y masticables.

10 Como se usa en el presente documento, "liberación inmediata" se refiere a una forma farmacéutica que no se ha diseñado para modificar o controlar la liberación del principio activo.

15 Como se usa en el presente documento, "liberación prolongada" se refiere a una forma farmacéutica diseñada para liberar un fármaco a una velocidad predeterminada (pero no necesariamente constante) con el fin de mantener un intervalo deseado de concentración del fármaco durante un periodo de tiempo específico, p. ej., 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 24 horas, etc., con mínimas reacciones adversas. Esto puede lograrse mediante diversas formulaciones, como se ilustra en las formulaciones de liberación prolongada de ácido bempedoico descritas en la publicación internacional WO 2019/161307A1.

20 Como se usa en el presente documento, "combinación de dosis fija" se refiere a una forma en la que los principios activos (p. ej., ácido bempedoico y tolvaptán) se administran simultáneamente a un paciente en forma de una única entidad o dosis.

25 Como se usa en el presente documento, "administración" se refiere a la administración oral, administración como un supositorio, contacto tópico, administración intravenosa, administración parenteral, administración intraperitoneal, administración intramuscular, administración intralesional, administración intratecal, administración intracraneal, administración intranasal o administración subcutánea, o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, p. ej., una minibomba osmótica, a un sujeto. La administración se realiza mediante cualquier vía, incluyendo parenteral y transmucosa (por ejemplo, bucal, sublingual, palatina, gingival, nasal, vaginal, rectal o transdérmica). La administración parenteral incluye, p. ej., intravenosa, intramuscular, intraarterial, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneal. Otros modos de administración incluyen, pero sin limitación, el uso de formulaciones liposómicas, infusión intravenosa, parches transdérmicos, etc. Por "administración conjunta" se entiende que una composición que se describe en el presente documento se administra al mismo tiempo, justo antes de o justo después de la administración de uno o más tratamientos adicionales (p. ej., ácido bempedoico y tolvaptán). El tolvaptán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse solo o puede administrarse de forma conjunta al paciente. Se entiende que la administración conjunta incluye la administración simultánea o secuencial del compuesto individualmente o en combinación (más de un compuesto o agente). Por tanto, las preparaciones también se pueden combinar, cuando se desee, con otras sustancias activas (p. ej., para reducir la degradación metabólica).

40 Como se usan en el presente documento, "enfermedad", "trastorno", "afección" o "dolencia" que pueden utilizarse indistintamente en el presente documento, salvo que se entienda otra cosa por el contexto, se refieren a un estado físico o de salud de un paciente o sujeto que se puede tratar con un compuesto, material farmacéutico, composición farmacéutica o método proporcionado en el presente documento.

45 Como se usan en el presente documento, "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a la cantidad de un compuesto (p. ej., ácido bempedoico o tolvaptán), una combinación de compuestos (p. ej., ácido bempedoico y tolvaptán), una composición farmacéutica (p. ej., una composición farmacéutica de la presente divulgación) o una combinación de dosis fija (p. ej., una combinación de dosis fija de la presente divulgación) suficiente para obtener resultados beneficiosos o deseados. Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más administraciones, aplicaciones o dosis y no se pretende que se limite a una formulación o vía de administración particular.

Abreviaturas:

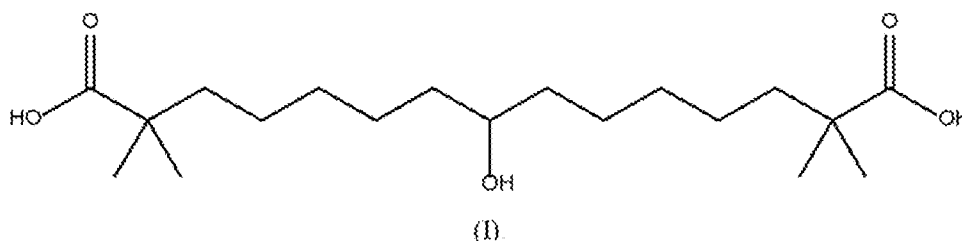
PQRAD	poliquistosis renal autosómica dominante
PQR	poliquistosis renal
ACL/pACLY	ATP citrato liasa/ATP citrato liasa fosforilada
ACLY	ATP citrato liasa
FATP2	proteína transportadora de ácidos grasos 2
ACSVL1	acil-CoA sintetasa de cadena muy larga
NUS	nitrógeno ureico sanguíneo
VRT	volumen renal total
eGFR	filtración glomerular estimada

KIM-1	molécula 1 de lesión renal
AMPK	proteína cinasa activada por AMP
Thr ¹⁷² /pThr ¹⁷²	AMPK α fosforilada
P70S6K/pP70S6K	proteína ribosómica S6 cinasa beta-1/proteína ribosómica fosforilada
S6	cinasa beta-1
ERK/pERK	cinasa regulada por señal extracelular/cinasa regulada por señal extracelular fosforilada
PKD1	poliquistina 1
PT	túbulo proximal
IMCD	conducto colector medular interno
AB	ácido bempedoico
HDL-C	colesterol de las lipoproteínas de alta densidad
PCR	proteína C-reactiva
LDL-C	colesterol de las lipoproteínas de baja densidad
VLDL	lipoproteína de muy baja densidad
A1c/hbA1c	glucohemoglobina
hsCRP	proteína C-reactiva de alta sensibilidad
apo B	apolipoproteína B
apo A1	apolipoproteína A1

Ácido bempedoico

El ácido bempedoico es un fármaco sin estatinas indicado como complemento de la dieta y de la terapia con estatinas tolerada al máximo para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota o enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida que requieren una reducción adicional del LDL-C. Funciona mediante la inhibición de la adenosina trifosfato-citrato liasa (ACL). Se comporta como un profármaco *in vivo*, donde se convierte en la especie activa ácido bempedoico-CoA mediante la actividad de la acil-Coenzima (CoA) sintetasa (ACS) hepática endógena. Una isoenzima ACS específica, la acil-CoA sintetasa de cadena muy larga (ACSVL1), es necesaria para formar la especie activa. El ácido bempedoico también puede activar el sensor metabólico AMPK.

El ácido bempedoico está representado por la estructura de la fórmula (I):



El ácido bempedoico y un proceso para sintetizarlo se divulgan en la patente de los EE. UU. n.º 7 335 799 y en la publicación internacional n.º WO 2020/257571 A1, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia. El ácido bempedoico también puede denominarse ETC-1002, ESP-55016 o con los nombres comerciales Nexletol® y Nilemdo® (este último es una combinación de dosis fija de ácido bempedoico y ezetimiba).

En diversas realizaciones, el ácido bempedoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede utilizar para el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades y trastornos descritos en el presente documento. Los métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno comprenden generalmente administrar a un paciente, que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido bempedoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar la enfermedad o el trastorno.

Los ejemplos de enfermedades y trastornos incluyen, pero sin limitación, enfermedad cardiovascular, fibrilación auricular, coagulación sanguínea, cardiopatía coronaria, estados de hipercoagulabilidad, isquemia, infarto de miocardio, miopatía, miositis, embolia pulmonar, ictus, vasculopatía periférica, dislipidemia, dislipoproteinemia, un trastorno del metabolismo de la glucosa, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, nefropatía diabética, retinopatía diabética, resistencia a la insulina, trastornos del síndrome metabólico (p. ej., síndrome plurimetabólico), galactosemia, infección por VIH, un trastorno asociado a los receptores activados por proliferadores de peroxisomas,

5 septicemia, un trastorno trombótico, obesidad, pancreatitis, hipertensión, nefropatía, cáncer, inflamación (p. ej., inflamación hepática), enfermedades musculares inflamatorias (p. ej., polimialgia reumática, polimiositis y fibrositis), impotencia, enfermedad gastrointestinal, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, trastornos inflamatorios (p. ej., asma, vasculitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Kawasaki, granulomatosis de Wegener, (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis múltiple (EM) y hepatitis crónica autoinmunitaria), artritis (p. ej., artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil y artrosis), osteoporosis, reumatismo de partes blandas (p. ej., tendinitis), bursitis, enfermedades autoinmunitarias (p. ej., lupus sistémico y eritematoso), esclerodermia, espondilitis anquilosante, gota, pseudogota, diabetes mellitus no insulino dependiente, diabetes (p. ej., de tipo 2), poliquistosis ovárica, hiperlipidemias (p. ej., hiperlipidemia primaria, hipercolesterolemia familiar (HF), hipercolesterolemia de Frederickson de tipo IIa, hipercolesterolemia de Frederickson de tipo IIb, hiperlipidemia familiar combinada (HFC)), deficiencias de lipoproteína lipasa (p. ej., hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia e hipercolesterolemia), anomalías de las lipoproteínas asociadas a la diabetes, anomalías de las lipoproteínas asociadas a la obesidad y anomalías de las lipoproteínas asociadas a la enfermedad de Alzheimer. En realizaciones particulares, los métodos incluyen el tratamiento y/o la prevención de la hiperlipidemia tal como la hiperlipidemia primaria. En algunas realizaciones, los métodos incluyen el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

20 En determinadas realizaciones, el ácido bempedoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse para tratar o prevenir uno o más de niveles elevados de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), niveles elevados de apolipoproteína B (apo B), niveles elevados de lipoproteína(a) (Lp(a)), niveles elevados de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), niveles elevados de colesterol de lípidos no de alta densidad (no HDL-C), niveles elevados de colesterol sérico total (CT), niveles elevados de proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hsCRP), niveles elevados de fibrinógeno, niveles elevados de insulina, niveles elevados de glucosa y niveles bajos de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C). Dicho de otro modo, los métodos de la divulgación pueden incluir la reducción de LDL-C, la reducción de apo B, la reducción de Lp(a), la reducción de VLDL, la reducción de no-HDL-C, la reducción de CT y/o la reducción de PCRas. Los métodos de la divulgación pueden incluir la inhibición de la adenosina trifosfato citrato liasa (ACL), la inhibición de la síntesis de colesterol y/o la supresión de la biosíntesis de ácidos grasos. En algunas realizaciones, el ácido bempedoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse para el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente sin elevar el aumento de peso.

30 En determinadas realizaciones, el ácido bempedoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse para el tratamiento o la prevención de diversas enfermedades y afecciones, que incluyen, pero sin limitación, envejecimiento, enfermedad de Alzheimer, cáncer, enfermedad cardiovascular, nefropatía diabética, retinopatía diabética, un trastorno del metabolismo de la glucosa, dislipidemia, dislipoproteinemia, aumento de la producción de bilis, hipertensión, impotencia, inflamación, resistencia a la insulina, eliminación de lípidos en la bilis, modulación de la proteína C-reactiva, obesidad, eliminación de oxisteroles en la bilis, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, un trastorno asociado a los receptores activados por proliferadores de peroxisomas, eliminación de fosfolípidos en la bilis, nefropatía, rabiomíolisis, septicemia, apnea del sueño, síndrome X y un trastorno trombótico.

40 En determinadas realizaciones, el trastorno metabólico se selecciona del grupo que consiste en lipodistrofia, deficiencia de lipasas ácidas lisosómicas y una enfermedad de almacenamiento del glucógeno. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano adulto.

45 En determinadas realizaciones, el ácido bempedoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser útil para el tratamiento o la prevención de la PQRAD.

En determinadas realizaciones, las combinaciones de dosis fija y composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento comprenden ácido bempedoico en su forma de ácido libre.

50 En determinadas realizaciones, las combinaciones de dosis fijas y composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento comprenden una forma cristalina del ácido bempedoico.

En determinadas realizaciones, las combinaciones de dosis fijas y composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento comprenden una forma cristalina de alta pureza del ácido bempedoico.

55 En determinadas realizaciones, las combinaciones de dosis fijas y composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento comprenden un material farmacéutico que comprende ácido bempedoico.

60 En diversas realizaciones, un material farmacéutico comprende en general una forma cristalina del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el material farmacéutico comprende el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad superior al 99,0 % en peso basado en el peso total del material farmacéutico. En algunas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula (I) en el material farmacéutico es superior a aproximadamente el 99,1 %, superior a aproximadamente el 99,2 %, superior a aproximadamente el 99,3 %, superior a aproximadamente el 99,4 %, superior a aproximadamente el 99,5 %, superior a aproximadamente el 99,6 %, superior a aproximadamente el 99,7 %, superior a aproximadamente el 99,8 %, superior a aproximadamente el 99,85 %, superior a aproximadamente el 99,9 %, superior a aproximadamente el 99,95 % o superior a aproximadamente el 99,98 % en peso del peso total del material farmacéutico. En algunas

realizaciones, el material farmacéutico comprende el compuesto de fórmula (I) en una cantidad superior al 99,5 % en peso basado en el peso total del material farmacéutico. En algunas realizaciones, el material farmacéutico comprende el compuesto de fórmula (I) en una cantidad superior al 99,7 % en peso basado en el peso total del material farmacéutico. En algunas realizaciones, el material farmacéutico comprende el compuesto de fórmula (I) en una cantidad superior al 99,9 % en peso basado en el peso total del material farmacéutico.

En determinadas realizaciones, el material farmacéutico comprende el compuesto de la fórmula (I) en una cantidad de aproximadamente el 98 % a aproximadamente el 102 % en peso basado en el peso total del material farmacéutico (anhidro, sin disolventes), determinado mediante un ensayo de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

En determinadas realizaciones, el ensayo de HPLC comprende uno o más de:

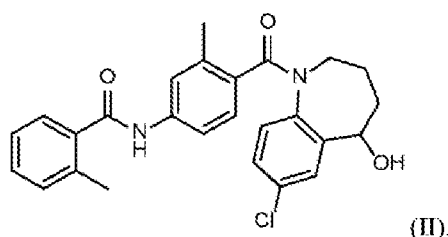
- (i) una columna Waters XBridge BEH C18 (4,6 mm de d.i. x 150 mm, 2,5 µm);
- (ii) una temperatura de columna de aproximadamente 40 °C;
- (iii) una fase móvil que comprende aproximadamente un 0,05 % de ácido fosfórico en agua/acetronitrilo (aproximadamente 50:50);
- (iv) elución isocrática;
- (v) un caudal de aproximadamente 1,2 ml/minuto;
- (vi) una temperatura de la muestra de temperatura ambiente;
- (vii) detección a 215 nm; y
- (viii) el tiempo de retención del compuesto de fórmula (I) es de aproximadamente 4,6 minutos. En algunas realizaciones, el ensayo de HPLC comprende cada uno de los anteriores, es decir, (i)-(viii).

En determinadas realizaciones, la forma cristalina del compuesto de fórmula (I) puede ser una forma cristalina del compuesto de fórmula (I) como se caracteriza en las publicaciones internacionales n.º WO2020/257571A1 y WO2020/257573 A1. Puede caracterizarse una forma cristalina del compuesto de fórmula (I), por ejemplo, mediante un patrón o pico(s) de difracción de rayos X y/u otras propiedades características tales como el punto de fusión y la higroscopicidad. Las formas cristalinas del ácido bempedoico pueden incluir, pero sin limitación, cocristales (p. ej., un cocristal de aspartamo y un cocristal de ácido palmítico), sales cristalinas (p. ej., una sal de amonio, una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio, una sal de lisina, una sal de dietilamina, una sal de etilendiamina, una sal de piperazina, una sal de betaína, una sal de trometamina y una sal de isonicotinamida).

Tolvaptán

El tolvaptán es un antagonista del receptor 2 de la vasopresina indicado para el tratamiento de pacientes con hiponatremia hipervolémica y euvolémica, así como pacientes con riesgo de padecer PQRAD. Ayuda en la hiponatremia favoreciendo la acuarexis, sin pérdida significativa de sodio, aumentando de este modo los niveles de sodio en la sangre (Dubois *et al.*; Tolvaptan; British J. of Clin. Pharmacol.; 2012; 73(1); 9-11). En pacientes con PQRAD, el tolvaptán puede ralentizar el aumento del volumen renal asociado al avance de la enfermedad, así como reducir el dolor y el deterioro de la función renal (Sans-Atxer *et al.*; Tolvaptan in the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease; patient selection and special considerations; J. Nephrol. Renovasc. Dis.; 2018; 11: 41-51).

E tolvaptán puede utilizarse en combinaciones de dosis fija, composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento descritos en el presente documento. En diversas realizaciones, las combinaciones de dosis fija y composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento comprenden tolvaptán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El tolvaptán está representado por la estructura de fórmula (II):



El tolvaptán y su proceso de fabricación se divulgan en, por ejemplo, las patentes de EE. UU. n.º 8 501 730 y 10 905 694, que se incorporan en el presente documento por referencia. El tolvaptán puede administrarse en forma farmacéutica oral. El tolvaptán también puede denominarse OPC-41061, Jynarque® y Samsca®.

En diversas realizaciones, el tolvaptán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede utilizar para el tratamiento o la prevención de diversas enfermedades y trastornos descritos en el presente documento. Los métodos para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno comprenden, en general, administrar, a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de tolvaptán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para prevenir o tratar la enfermedad o el trastorno.

Los ejemplos de enfermedades y trastornos incluyen, pero sin limitación, hiponatremia y PQRAD.

5 En determinadas realizaciones, las combinaciones de dosis fija y composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento comprenden tolvaptán en su forma de ácido libre/base libre.

Combinaciones de dosis fija

10 En el presente documento se divulgan combinaciones de dosis fija que comprenden, en general, ácido bempedoico y tolvaptán.

En algunas realizaciones, la combinación de dosis fija comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 210 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 270 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 270 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 270 mg, de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 270 mg, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 270 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 270 mg, de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 270 mg, de aproximadamente 210 mg a aproximadamente 270 mg, de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 270 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 240 mg, de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 240 mg, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 240 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 240 mg, de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 240 mg, de aproximadamente 210 mg a aproximadamente 240 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 210 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 210 mg, de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 210 mg, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 210 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 210 mg, de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 210 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 90 mg o de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 60 mg de ácido bempedoico. En algunas realizaciones, la combinación de dosis fija comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg. En algunas realizaciones, la combinación de dosis fija comprende de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico.

40 En algunas realizaciones, la combinación de dosis fija comprende aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 290 mg o aproximadamente 300 mg de ácido bempedoico.

50 En algunas realizaciones, la combinación de dosis fija comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 110 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 45 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 55 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 65 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 85 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 110 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 105 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 95 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 85 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 45 mg a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 70 mg o de aproximadamente 55 mg a aproximadamente 65 mg de

tolvaptán. En algunas realizaciones, la combinación de dosis fija comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 120 mg de tolvaptán. En algunas realizaciones, la combinación de dosis fija comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 90 mg de tolvaptán.

- 5 En algunas realizaciones, la combinación de dosis fija comprende aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg o aproximadamente 120 mg de tolvaptán.

- En determinadas realizaciones, la combinación de dosis fija comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg de tolvaptán.
- 15 En determinadas realizaciones, la combinación de dosis fija comprende de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg de tolvaptán. En determinadas realizaciones, la combinación de dosis fija comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 60 mg de tolvaptán.
- 20 En determinadas realizaciones, la combinación de dosis fija comprende de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 60 mg de tolvaptán.

- En algunas realizaciones, la combinación de dosis fija comprende aproximadamente 90 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 10 mg o aproximadamente 5 mg de tolvaptán. En determinadas realizaciones, la combinación de dosis fija comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico.
- 25

- En realizaciones particulares, la combinación de dosis fija comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico y aproximadamente 5 mg de tolvaptán; aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico y aproximadamente 10 mg de tolvaptán; aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico y aproximadamente 15 mg de tolvaptán; aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico y aproximadamente 30 mg de tolvaptán; aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico y aproximadamente 45 mg de tolvaptán; aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico y aproximadamente 60 mg de tolvaptán; o aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico y aproximadamente 90 mg de tolvaptán.
- 30

- 35 En algunas realizaciones, las combinaciones de dosis fija divulgadas en el presente documento están formuladas para administración oral. En algunas realizaciones, las combinaciones de dosis fija divulgadas en el presente documento están formuladas como forma farmacéutica oral. Los ejemplos de formas farmacéuticas orales incluyen, pero sin limitación, un brebaje, un comprimido, una cápsula, una cápsula de gelatina blanda, una oblea, una píldora, una emulsión, una pastilla para chupar, una solución, una suspensión, una embolada, un polvo, un elixir o jarabe, una pastilla, un colutorio, un gránulo o una pasta para aplicar en la lengua. En algunas realizaciones, la combinación de dosis fija está formulada en forma de comprimido.
- 40

- En determinadas realizaciones, una forma farmacéutica líquida de las combinaciones de dosis fija descritas en el presente documento comprende uno de los siguientes: un diluyente inerte, un agente solubilizante y un emulsionante.
- 45 En determinadas realizaciones, las suspensiones orales de una composición farmacéutica de la divulgación comprenden uno o más agentes de suspensión, incluyendo, pero sin limitación, un alcohol isoestearílico etoxilado, un polioxietilensorbitol y éster de sorbitán, una celulosa microcristalina, un metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

- 50 En determinadas realizaciones, las combinaciones de dosis fija proporcionadas en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección descritos en el presente documento.

Composiciones farmacéuticas

- 55 También se han divulgado en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden en general ácido bempedoico y/o tolvaptán, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden administrarse en una forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. Las cantidades de los compuestos de ácido bempedoico y tolvaptán, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, presentes en una única forma farmacéutica pueden variar dependiendo del paciente que se esté tratando y/o del modo de administración particular.
- 60

- En determinadas realizaciones, el tolvaptán y el ácido bempedoico pueden combinarse en una única composición farmacéutica para su administración simultánea. En determinadas realizaciones, el tolvaptán y el ácido bempedoico pueden formularse como composiciones farmacéuticas individuales para su administración por separado.
- 65

En determinadas realizaciones, la cantidad de ácido bempedoico y tolvaptán, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que puede combinarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable para producir una única forma farmacéutica será en general una cantidad del compuesto de ácido bempedoico y tolvaptán, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que produce un efecto terapéutico.

5
10
15
20
25
30

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 210 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 270 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 270 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 270 mg, de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 270 mg, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 270 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 270 mg, de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 270 mg, de aproximadamente 210 mg a aproximadamente 270 mg, de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 270 mg, de aproximadamente 270 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 240 mg, de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 240 mg, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 240 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 240 mg, de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 240 mg, de aproximadamente 210 mg a aproximadamente 240 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 210 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 210 mg, de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 210 mg, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 210 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 210 mg, de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 210 mg, de aproximadamente 210 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 90 mg o de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 60 mg de ácido bempedoico. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico.

35
40

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 290 mg o aproximadamente 300 mg de ácido bempedoico.

45
50
55
60
65

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 110 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 45 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 55 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 65 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 85 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 110 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 105 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 95 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 85 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 45 mg a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 70 mg o de aproximadamente 55 mg a aproximadamente 65 mg de tolvaptán. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 120 mg de tolvaptán. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 90 mg de tolvaptán.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg,

aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg o aproximadamente 120 mg de tolvaptán.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg de tolvaptán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg de tolvaptán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 60 mg de tolvaptán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 60 mg de tolvaptán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 90 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 10 mg o aproximadamente 5 mg de tolvaptán. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico.

En realizaciones particulares, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico, aproximadamente 5 mg de tolvaptán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico, aproximadamente 10 mg de tolvaptán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico, aproximadamente 15 mg de tolvaptán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico, aproximadamente 30 mg de tolvaptán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico, aproximadamente 45 mg de tolvaptán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico, aproximadamente 60 mg de tolvaptán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; o aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico, aproximadamente 90 mg de tolvaptán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica comprende en general una combinación de dosis fija descrita en el presente documento y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En determinadas realizaciones, las formas farmacéuticas sólidas descritas en el presente documento para su uso en la administración oral se preparan mezclando un material farmacéutico con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticos pueden seleccionarse del grupo que consiste en un material de relleno o expansor, un agente edulcorante, un aglutinante, un humectante, un agente disgregante, un conservante, un agente aromatizante, un agente saporífero, un antioxidante, un agente retardante de la disolución, un acelerador de la absorción, un agente humectante, un absorbente, un lubricante, un agente colorante y un agente de liberación controlada. En algunas realizaciones, cuando la forma farmacéutica sólida es una cápsula, un comprimido o una píldora, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también pueden comprender un agente tampón. En algunas realizaciones, cuando la forma farmacéutica sólida es una cápsula de gelatina, la composición farmacéutica puede comprender además uno o más excipientes seleccionados de lactosa, un azúcar de la leche, un polietilenglicol de alto peso molecular y combinaciones de los mismos.

En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica de la divulgación puede comprender uno o más excipientes que se seleccionan del grupo que comprende en una ciclodextrina, una celulosa, un liposoma, un agente formador de micelas y un vehículo polimérico. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación comprenden un agente antibacteriano, un agente antifúngico o combinaciones de los mismos. Algunos ejemplos de agentes antibacterianos y antifúngicos incluyen, pero sin limitación, parabeno, clorobutanol, fenol y ácido sórbico. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación comprenden un agente isotónico.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente memoria están formuladas para suministro oral. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento se formulan en forma de dosificación oral. Los ejemplos de formas farmacéuticas orales incluyen, pero sin limitación, un brebaje, un comprimido, una cápsula, una cápsula de gelatina blanda, una oblea, una píldora, una emulsión, una pastilla para chupar, una solución, una suspensión, una embolada, un polvo, un elixir o jarabe, una pastilla, un colutorio, un gránulo o una pasta para aplicar en la lengua. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula en forma de comprimido.

En determinadas realizaciones, una forma farmacéutica líquida de las composiciones farmacéuticas descritas en el

presente documento comprende uno de los siguientes: un diluyente inerte, un agente solubilizante y un emulsionante. En determinadas realizaciones, las suspensiones orales de una composición farmacéutica de la divulgación comprenden uno o más agentes de suspensión, incluyendo un alcohol isoestearílico etoxilado, un polioxietilensorbitol y éster de sorbitán, una celulosa microcristalina, un metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento proporcionan una liberación inmediata de ácido bempedoico. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento proporcionan una liberación prolongada de ácido bempedoico.

En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede ser para usar en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección descritos en el presente documento.

Métodos de uso y tratamientos

En el presente documento se proporcionan métodos para tratar la PQRAD en un sujeto que recibe tratamiento con tolvaptán, comprendiendo los métodos administrar al sujeto una cantidad eficaz de ácido bempedoico. En el presente documento también se proporcionan métodos para ralentizar el avance de la PQRAD en un sujeto que recibe tratamiento con tolvaptán, comprendiendo los métodos administrar al sujeto una cantidad eficaz de ácido bempedoico.

En el presente documento también se proporcionan métodos para prevenir la insuficiencia renal, reducir el volumen renal total y/o ralentizar el avance de la disfunción renal en un sujeto con PQRAD que recibe tratamiento con tolvaptán, comprendiendo los métodos administrar al sujeto una cantidad eficaz de ácido bempedoico.

En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de ácido bempedoico es de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de ácido bempedoico es de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 240 mg. En ciertas realizaciones, la cantidad eficaz de ácido bempedoico es de aproximadamente 180 mg.

En algunas realizaciones, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tratamiento con tolvaptán tiene un cociente de peso total del riñón con respecto a peso corporal inferior al de un sujeto que no recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y el tratamiento con tolvaptán, o que solo recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico, o que solo recibe el tratamiento con tolvaptán. En algunas realizaciones, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tratamiento con tolvaptán tiene un nivel de nitrógeno ureico sanguíneo inferior al de un sujeto que no recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y el tratamiento con tolvaptán, o que solo recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico, o que solo recibe el tratamiento con tolvaptán.

En algunas realizaciones, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tratamiento con tolvaptán tiene un cociente de peso total del riñón con respecto a peso corporal de aproximadamente 10 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 20 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 30 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 40 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 50 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 60 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 70 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 80 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 90 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 100 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 110 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 120 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 130 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 10 a aproximadamente 80 por ciento, de aproximadamente 10 a aproximadamente 70 por ciento, de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 por ciento, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 por ciento, de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 por ciento, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 por ciento, de aproximadamente 30 a aproximadamente 70 por ciento, de aproximadamente 40 a aproximadamente 70 por ciento, de aproximadamente 50 a aproximadamente 70 por ciento, de aproximadamente 60 a aproximadamente 70 por ciento, de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 por ciento, de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 por ciento, de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 por ciento, de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 por ciento, de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente 60 por ciento, de aproximadamente 60 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, de aproximadamente 70 por ciento a aproximadamente 80 por ciento, de aproximadamente 80 por ciento a aproximadamente 90 por ciento, de aproximadamente 90 a aproximadamente 100 por ciento, de aproximadamente 100 a aproximadamente 110 por ciento, de aproximadamente 110 a aproximadamente 120 por ciento, de aproximadamente 120 a aproximadamente 130 por ciento o de aproximadamente 130 a aproximadamente 140 por ciento menor que el cociente de peso total del riñón con respecto a peso corporal de un sujeto que no recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y el tratamiento con tolvaptán, o que solo recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico, o que solo recibe el tratamiento con tolvaptán.

En algunas realizaciones, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tratamiento con tolvaptán tiene un nivel de nitrógeno ureico sanguíneo (NUS) de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 mg/dl, de aproximadamente 3 a aproximadamente 15 mg/dl, de aproximadamente 4 a aproximadamente 15 mg/dl, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 mg/dl, de aproximadamente 6 a aproximadamente 15 mg/dl, de

- aproximadamente 5 por ciento/año, de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 por ciento/año, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2 por ciento/año, de aproximadamente 2 a aproximadamente 2,5 por ciento/año, de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3 por ciento/año, de aproximadamente 3 a aproximadamente 3,5 por ciento/año, de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 4 por ciento/año, de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5 por ciento/año o de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5 por ciento/año menor que el porcentaje de aumento anual del volumen renal total de un sujeto que no recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y el tratamiento con tolvaptán, o que solo recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico, o que solo recibe el tratamiento con tolvaptán.
- 10 En algunas realizaciones, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tratamiento con tolvaptán tiene una incidencia compuesta de criterios clínicos seleccionados de empeoramiento de la función renal, dolor en los riñones, hipertensión y albuminuria de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 15 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 35 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 45 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 45 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 35 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 por ciento, de aproximadamente 15 a aproximadamente 40 por ciento, de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 por ciento, de aproximadamente 25 a aproximadamente 40 por ciento, de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 por ciento, de aproximadamente 35 a aproximadamente 40 por ciento, de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 por ciento, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25 por ciento, de aproximadamente 25 a aproximadamente 30 por ciento, de aproximadamente 30 a aproximadamente 35 por ciento o de aproximadamente 35 a aproximadamente 40 por ciento menor que la incidencia compuesta de criterios clínicos de un sujeto que no recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y el tratamiento con tolvaptán, o que solo recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico, o que solo recibe el tratamiento con tolvaptán.
- 30 En algunas realizaciones, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tratamiento con tolvaptán tiene una actividad AMPK hepática superior a la de un sujeto que no recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico o que recibe únicamente el tratamiento con tolvaptán. En algunas realizaciones, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tratamiento con tolvaptán tiene un grado de fosforilación de acetil-coenzima A carboxilasa (ACC) hepática superior al de un sujeto que no recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico o que recibe únicamente el tratamiento con tolvaptán. En algunas realizaciones, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y el tratamiento con tolvaptán tiene un grado de actividad del coactivador 1- α del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PGC1 α) superior al de un sujeto que recibe únicamente el tratamiento con tolvaptán.
- 40 En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de ácido bempedoico se administra por vía oral. Los ejemplos de formas farmacéuticas orales incluyen, pero sin limitación, un brebaje, un comprimido, una cápsula, una cápsula de gelatina blanda, una oblea, una píldora, una emulsión, una pastilla para chupar, una solución, una suspensión, una embolada, un polvo, un elixir o jarabe, una pastilla, un colutorio, un gránulo o una pasta para aplicar en la lengua. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula en forma de comprimido.
- 45 En el presente documento también se proporcionan métodos de tratamiento de la PQRAD en un sujeto que lo necesite, comprendiendo los métodos la administración al sujeto de una combinación de dosis fija de ácido bempedoico y tolvaptán, en donde la combinación de dosis fija comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg de tolvaptán. En el presente documento también se proporcionan métodos de tratamiento de la PQRAD en un sujeto que lo necesite, comprendiendo los métodos la administración al sujeto de una combinación de dosis fija de ácido bempedoico y tolvaptán, en donde la combinación de dosis fija comprende de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg de tolvaptán. En el presente documento también se proporcionan métodos para ralentizar el avance de la PQRAD en un sujeto que lo necesite, comprendiendo los métodos la administración al sujeto de una combinación de dosis fija de ácido bempedoico y tolvaptán, en donde la combinación de dosis fija comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg de tolvaptán. En el presente documento también se proporcionan métodos para ralentizar el avance de la PQRAD en un sujeto que lo necesite, comprendiendo los métodos la administración al sujeto de una combinación de dosis fija de ácido bempedoico y tolvaptán, en donde la combinación de dosis fija comprende de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg de tolvaptán. En el presente documento también se proporcionan métodos para prevenir la insuficiencia renal, reducir el volumen renal total y/o ralentizar el avance de la disfunción renal en un sujeto con PQRAD, comprendiendo los métodos la administración al sujeto de una combinación de dosis fija de ácido bempedoico y tolvaptán, en donde la combinación de dosis fija comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg de tolvaptán. En el presente documento también se proporcionan métodos para prevenir la insuficiencia renal, reducir el volumen renal total y/o ralentizar el avance de la disfunción renal en un sujeto con PQRAD, comprendiendo los

En algunas realizaciones, el sujeto que recibe la combinación de dosis fija tiene mayor actividad AMPK hepática que un sujeto que no recibe la combinación de dosis fija, o que recibe solo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg de tolvaptán. En algunas realizaciones, el sujeto que recibe la combinación de dosis fija tiene un mayor grado de fosforilación de ACC hepática que un sujeto que no recibe la combinación de dosis fija, o que recibe solo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 90 mg de tolvaptán. En algunas realizaciones, el sujeto que recibe la combinación de dosis fija tiene un mayor grado de actividad del coactivador 1- α del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PGC1 α) que un sujeto que recibe solo entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 90 mg de tolvaptán.

En algunas realizaciones, la combinación de dosis fija se administra por vía oral. Los ejemplos de formas farmacéuticas orales incluyen, pero sin limitación, un brebaje, un comprimido, una cápsula, una cápsula de gelatina blanda, una oblea, una píldora, una emulsión, una pastilla para chupar, una solución, una suspensión, una embolada, un polvo, un elixir o jarabe, una pastilla, un colutorio, un gránulo o una pasta para aplicar en la lengua. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula en forma de comprimido.

En algunas realizaciones, la combinación de dosis fija comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico. En algunas realizaciones, la combinación de dosis fija comprende aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 60 mg o aproximadamente 90 mg de tolvaptán.

En el presente documento también se proporcionan métodos de tratamiento de la PQRAD en un sujeto que lo necesite, comprendiendo los métodos administrar al sujeto una cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán. En el presente documento también se proporcionan métodos para ralentizar el avance de la PQRAD en un sujeto que lo necesite, comprendiendo los métodos administrar al sujeto una cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán. En el presente documento también se proporcionan métodos para prevenir la insuficiencia renal, reducir el volumen renal total y/o ralentizar el avance de la disfunción renal en un sujeto con PQRAD que lo necesite, comprendiendo los métodos administrar al sujeto una cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán.

En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán comprende de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico. En determinadas realizaciones, la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán comprende aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 60 mg o aproximadamente 90 mg de tolvaptán.

En algunas realizaciones, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán tiene un cociente de peso total del riñón con respecto al peso corporal menor que un sujeto que recibe placebo, o que recibe solo ácido bempedoico, o que recibe solo tolvaptán. En algunas realizaciones, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán tiene un nivel de nitrógeno ureico sanguíneo menor que un sujeto que recibe placebo, o que recibe solo ácido bempedoico, o que recibe solo tolvaptán.

En algunas realizaciones, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán tiene un cociente de peso total del riñón con respecto a peso corporal de aproximadamente 10 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 20 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 30 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 40 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 50 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 60 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 70 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 80 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 90 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 100 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 110 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 120 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 10 a aproximadamente 80 por ciento, de aproximadamente 10 a aproximadamente 70 por ciento, de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 por ciento, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 por ciento, de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 por ciento, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 por ciento, de aproximadamente 30 a aproximadamente 70 por ciento, de aproximadamente 40 a aproximadamente 70 por ciento, de aproximadamente 50 a aproximadamente 70 por ciento, de aproximadamente 60 a aproximadamente 70 por ciento, de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 por ciento, de aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 por ciento, de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 por ciento, de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 por ciento, de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente 60 por ciento, de aproximadamente 60 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, de aproximadamente 70 por ciento a aproximadamente 80 por ciento, de aproximadamente 80 por ciento a aproximadamente 90 por ciento, de aproximadamente 90 a aproximadamente 100 por ciento, de aproximadamente 100 a aproximadamente 110 por ciento, de aproximadamente 110 a aproximadamente 120 por ciento, de aproximadamente 120 por ciento, de aproximadamente 130 por ciento o de aproximadamente 130 a aproximadamente 140 por ciento menor que el cociente de peso total del riñón con respecto a peso corporal de

5 por ciento/año, de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5 por ciento/año, de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 por ciento/año, de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5 por ciento/año, de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 por ciento/año, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5 por ciento/año, de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 por ciento/año, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2 por ciento/año, de aproximadamente 2 a aproximadamente 2,5 por ciento/año, de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3 por ciento/año, de aproximadamente 3 a aproximadamente 3,5 por ciento/año, de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 4 por ciento/año, de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5 por ciento/año o de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5 por ciento/año menor que el porcentaje de aumento anual del volumen renal total de un sujeto que recibe placebo, o que recibe solo ácido bempedoico, o que recibe solo tolvaptán.

En algunas realizaciones, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán tiene una incidencia compuesta de criterios clínicos seleccionados de empeoramiento de la función renal, dolor en los riñones, hipertensión y albuminuria de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 15 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 35 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 45 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 45 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 35 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 por ciento, de aproximadamente 15 a aproximadamente 40 por ciento, de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 por ciento, de aproximadamente 25 a aproximadamente 40 por ciento, de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 por ciento, de aproximadamente 35 a aproximadamente 40 por ciento, de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 por ciento, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25 por ciento, de aproximadamente 25 a aproximadamente 30 por ciento, de aproximadamente 30 a aproximadamente 35 por ciento o de aproximadamente 35 a aproximadamente 40 por ciento menor que la incidencia compuesta de los criterios clínicos de un sujeto que recibe placebo, o que recibe solo ácido bempedoico, o que recibe solo tolvaptán.

En algunas realizaciones, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán tiene mayor actividad AMPK hepática que un sujeto que recibe placebo, o que recibe solo tolvaptán. En algunas realizaciones, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán tiene mayor grado de fosforilación de ACC hepática que un sujeto que recibe placebo, o que recibe solo tolvaptán. En algunas realizaciones, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico y tolvaptán tiene un grado de actividad del coactivador 1- α del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PGC1 α) superior al de un sujeto que recibe únicamente tolvaptán.

En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de ácido bempedoico y la cantidad eficaz de tolvaptán se administran por vía oral. Los ejemplos de formas farmacéuticas orales incluyen, pero sin limitación, un brebaje, un comprimido, una cápsula, una cápsula de gelatina blanda, una oblea, una píldora, una emulsión, una pastilla para chupar, una solución, una suspensión, una embolada, un polvo, un elixir o jarabe, una pastilla, un colutorio, un gránulo o una pasta para aplicar en la lengua. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula en forma de comprimido.

En el presente documento también se proporcionan métodos de tratamiento de la PQRAD en un sujeto que lo necesite, comprendiendo los métodos administrar al sujeto una cantidad eficaz de ácido bempedoico. En el presente documento también se proporcionan métodos para ralentizar el avance de la PQRAD en un sujeto que lo necesite, comprendiendo los métodos administrar al sujeto una cantidad eficaz de ácido bempedoico. En el presente documento también se proporcionan métodos para prevenir la insuficiencia renal, reducir el volumen renal total y/o ralentizar el avance de la disfunción renal en un sujeto con PQRAD que lo necesite, comprendiendo los métodos administrar al sujeto una cantidad eficaz de ácido bempedoico.

En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de ácido bempedoico es de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de ácido bempedoico es de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 240 mg. En ciertas realizaciones, la cantidad eficaz de ácido bempedoico es de aproximadamente 180 mg.

En algunas realizaciones, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico tiene un cociente de peso total del riñón con respecto a peso corporal inferior al de un sujeto que recibe placebo, o tiene un cociente de peso total del riñón con respecto a peso corporal equivalente o inferior al de un sujeto que recibe tratamiento con tolvaptán. En algunas realizaciones, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico tiene un nivel de nitrógeno ureico sanguíneo inferior al de un sujeto que recibe placebo, o tiene un nivel de nitrógeno ureico sanguíneo equivalente o inferior al de un sujeto que recibe tratamiento con tolvaptán.

En algunas realizaciones, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico tiene un cociente de peso total del riñón con respecto a peso corporal de aproximadamente 10 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 20 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 30 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 40 a aproximadamente 140 por ciento, de aproximadamente 50 a aproximadamente 140 por

a aproximadamente 3,3 ml/min/1,73 m²/año o de aproximadamente 3,3 a aproximadamente 3,4 ml/min/1,73 m²/año inferior a la disminución de la TFGe al año de un sujeto que recibe placebo o tiene una disminución de la TFGe al año equivalente o inferior a la disminución de la TFGe al año de un sujeto que recibe tratamiento con tolvaptán.

- 5 En algunas realizaciones, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico tiene un aumento del volumen renal total de aproximadamente 0 a aproximadamente 7 por ciento/año, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7 por ciento/año, de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 por ciento/año, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 7 por ciento/año, de aproximadamente 2 a aproximadamente 7 por ciento/año, de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 7 por ciento/año, de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 por ciento/año, de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 7 por ciento/año, de aproximadamente 4 a aproximadamente 7 por ciento/año, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7 por ciento/año, de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 por ciento/año, de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7 por ciento/año, de aproximadamente 6 a aproximadamente 7 por ciento/año, de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7 por ciento/año, de aproximadamente 0 a aproximadamente 6,5 por ciento/año, de aproximadamente 0 a aproximadamente 6 por ciento/año, de aproximadamente 0 a aproximadamente 5,5 por ciento/año, de aproximadamente 0 a aproximadamente 5 por ciento/año, de aproximadamente 0 a aproximadamente 4,5 por ciento/año, de aproximadamente 0 a aproximadamente 4 por ciento/año, de aproximadamente 0 a aproximadamente 3,5 por ciento/año, de aproximadamente 0 a aproximadamente 3 por ciento/año, de aproximadamente 0 a aproximadamente 2,5 por ciento/año, de aproximadamente 0 a aproximadamente 2 por ciento/año, de aproximadamente 0 a aproximadamente 1,5 por ciento/año, de aproximadamente 0 a aproximadamente 1 por ciento/año, de aproximadamente 0 a aproximadamente 0,5 por ciento/año, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento/año, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5 por ciento/año, de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 por ciento/año, de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5 por ciento/año, de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 por ciento/año, de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5 por ciento/año, de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 por ciento/año, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5 por ciento/año, de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 por ciento/año, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2 por ciento/año, de aproximadamente 2 a aproximadamente 2,5 por ciento/año, de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3 por ciento/año, de aproximadamente 3 a aproximadamente 3,5 por ciento/año, de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 4 por ciento/año, de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5 por ciento/año o de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5 por ciento/año menos que el porcentaje de aumento anual del volumen renal total de un sujeto que recibe placebo, o tiene un porcentaje de aumento anual del volumen renal total equivalente o inferior al porcentaje de aumento anual del volumen renal total de un sujeto que solo recibe tolvaptán.
- 35 En algunas realizaciones, el sujeto que recibe la cantidad eficaz de ácido bempedoico tiene una incidencia compuesta de criterios clínicos seleccionados de empeoramiento de la función renal, dolor en los riñones, hipertensión y albuminuria de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 15 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 35 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 45 a aproximadamente 50 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 45 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 35 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 por ciento, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 por ciento, de aproximadamente 15 a aproximadamente 40 por ciento, de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 por ciento, de aproximadamente 25 a aproximadamente 40 por ciento, de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 por ciento, de aproximadamente 35 a aproximadamente 40 por ciento, de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 por ciento, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25 por ciento, de aproximadamente 25 a aproximadamente 30 por ciento, de aproximadamente 30 a aproximadamente 35 por ciento o de aproximadamente 35 a aproximadamente 40 por ciento inferior a la incidencia compuesta de criterios clínicos de un sujeto que recibe placebo, o tiene una incidencia equivalente o inferior de criterios clínicos seleccionados entre el empeoramiento de la función renal, dolor en los riñones, hipertensión y albuminuria que un sujeto que recibe tratamiento con tolvaptán.
- 55 En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de ácido bempedoico se administra por vía oral. Los ejemplos de formas farmacéuticas orales incluyen, pero sin limitación, un brebaje, un comprimido, una cápsula, una cápsula de gelatina blanda, una oblea, una píldora, una emulsión, una pastilla para chupar, una solución, una suspensión, una embolada, un polvo, un elixir o jarabe, una pastilla, un colutorio, un gránulo o una pasta para aplicar en la lengua. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula en forma de comprimido.
- 60 En el presente documento también se proporcionan métodos de tratamiento de la dislipidemia en un sujeto que lo necesite, comprendiendo los métodos en general administrar al sujeto una cantidad eficaz de tolvaptán y una cantidad eficaz de ácido bempedoico. En algunas realizaciones, el método reduce el LDL-C en la sangre o el suero de un sujeto. En algunas realizaciones, el método reduce la presión arterial sistólica y/o diastólica de un sujeto. En algunas realizaciones, el método reduce la PCRas en la sangre o el suero de un sujeto. En algunas realizaciones, el método reduce el peso corporal del sujeto. En algunas realizaciones, el método reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular
- 65

ateroesclerótica en un sujeto.

- 5 En algunas realizaciones, el tolvaptán se administra por vía oral. En algunas realizaciones, el ácido bempedoico y el tolvaptán se formulan en forma farmacéutica oral. Los ejemplos de formas farmacéuticas orales incluyen, pero sin limitación, un brebaje, un comprimido, una cápsula, una cápsula de gelatina blanda, una oblea, una píldora, una emulsión, una pastilla para chupar, una solución, una suspensión, una embolada, un polvo, un elixir o jarabe, una pastilla, un colutorio, un gránulo o una pasta para aplicar en la lengua. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula en forma de comprimido.
- 10 En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento reducen el nivel de apo B en la sangre o el suero del sujeto por debajo del de un sujeto que no recibe la combinación de tolvaptán y ácido bempedoico. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento reducen el nivel de colesterol de las lipoproteínas de densidad no alta en la sangre o el suero del sujeto por debajo del de un sujeto que no recibe la combinación de tolvaptán y ácido bempedoico. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento reducen el nivel de triglicéridos en la sangre o el suero del sujeto por debajo del de un sujeto que no recibe la combinación de tolvaptán y ácido bempedoico. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento reducen el número de partículas LDL en la sangre o el suero del sujeto por debajo del de un sujeto que no recibe la combinación de tolvaptán y ácido bempedoico. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento reducen el tamaño de las partículas VLDL en la sangre o el suero del sujeto por debajo del de un sujeto que no recibe la combinación de tolvaptán y ácido bempedoico. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento aumentan el nivel de apo A1 en la sangre o el suero del sujeto por encima del de un sujeto que no recibe la combinación de tolvaptán y ácido bempedoico. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento no cambian el nivel de apo A1 en la sangre o el suero del sujeto en comparación con el de un sujeto que no recibe la combinación de tolvaptán y ácido bempedoico. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento disminuyen el nivel de apo A1 en la sangre o el suero del sujeto por debajo del de un sujeto que no recibe la combinación de tolvaptán y ácido bempedoico.
- 20
- 25
- 30 En determinadas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento comprenden la administración a un sujeto de los agentes terapéuticos combinados (p. ej., ácido bempedoico y tolvaptán) en una única forma farmacéutica. En determinadas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento comprenden la administración a un sujeto de los agentes terapéuticos (p. ej., ácido bempedoico y tolvaptán) como formas farmacéuticas separadas.
- 35 En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Ejemplos

- 40 A continuación hay ejemplos de realizaciones específicas para llevar a cabo la presente divulgación. Los ejemplos se ofrecen con fines meramente ilustrativos y no se pretende limitar con ellos el alcance de la presente divulgación de modo alguno.

45 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 divulgación. 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 divulgación, y cómo realizarlos o utilizarlos. Se apreciará que se puede decir lo mismo de más de una forma. En consecuencia, se puede utilizar un lenguaje alternativo y sinónimos para una cualquiera o más de las expresiones analizadas en el presente documento. No se debe dar importancia a si un término se elabora o analiza en el presente 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, tiene únicamente fines ilustrativos y no limita el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

55 **Ejemplo 1: ensayos de inmunotransferencia de la expresión de las proteínas FATP2 y ACLY en diversos tejidos de ratón y líneas celulares renales**

60 En el ejemplo se describen ensayos de inmunotransferencia para evaluar la expresión de las proteínas FATP2 y ACLY en tejidos hepáticos, pulmonares, renales, esplénicos y musculares de ratón, así como células epiteliales de ratón procedentes del túbulo proximal y del conducto colector medular interno.

65 Se observó expresión de proteínas FATP2 (ACSVL1; SLC27A2) en inmunotransferencias de homogeneizados de diferentes tejidos de ratón y líneas celulares de riñón. La inmunotransferencia de diversos tejidos de ratón (**FIG. 1A**, izquierda) reveló la expresión de dos isoformas distintas de FATP2. La variante de corte y empalme corta (FATP2b de ~55 kDa), que carece del dominio proteico necesario para la conversión del ácido bempedoico en su metabolito activo ácido bempedoico-CoA, se expresaba en todos los tejidos analizados. Sin embargo, la forma larga (FATP2a de

~70 kDa) solo tenía una expresión significativa en el tejido hepático y renal, proporcionando de este modo la especificidad de conversión del profármaco ETC-1002 en su forma activa solo en estos tejidos. Las isoformas FATP2a y FATP2b se expresaron en células epiteliales inmortalizadas de riñón de ratón que se obtuvieron tanto del túbulo proximal como del conducto colector medular interno, con o sin inactivación del gen *Pkd1* (FIG. 1A, derecha).

También se encontraron niveles similares de expresión proteica de ambas isoformas de FATP2 en el tejido renal de ratones naturales (WT) y mutantes para PQRAD (*Pkd1*RC/RC) (FIG. 1B).

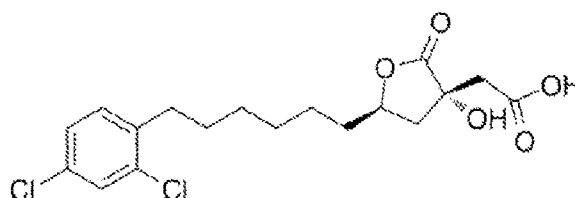
La proteína ACLY se correlacionó con la gravedad de la enfermedad en el modelo de ratón con PQRAD hipomórfico *Pkd1*^{RC/RC}. La expresión y actividad de la proteína ACLY aumentó en las células epiteliales renales *Pkd1*^{-/-} en comparación con los controles *in vitro*.

La inmunotransferencia de células epiteliales de ratón procedentes del conducto colector medular interno (IMCD) para la expresión de t ACLY (ACLY total) y pS455 ACLY (FIG. 1C) mostraron un aumento de la expresión de ACLY activado (pS455) en relación con t ACLY en las células *Pkd1*-nulas (ID1-3E5) en comparación con las células naturales (WT) (IMCD3) (la cuantificación densitométrica reveló un aumento significativo de ~50 % en el cociente pS455-ACLY/t-ACLY en las células ID1-3E5 ($p < 0,05$; prueba de la t para datos independientes) (FIG. 1D)). Una tinción de proteínas totales muestra una carga comparable en los distintos carriles. Las células se pretrataron con o sin (+ o -, según se indica) un nuevo inhibidor de ACLY de molécula pequeña antes de la lisis y la inmunotransferencia.

La inmunotransferencia de células epiteliales de ratón procedentes del túbulo proximal (PT) muestra una mayor expresión proteica de ACLY total (t ACLY) y ACLY activada (FIG. 1E), detectada utilizando un anticuerpo fosfoespecífico dirigido contra Ser455, un sitio conocido de fosforilación y activación de AKT (pS455 ACLY), en células con expresión de *Pkd1* desactivada en ambos alelos en comparación con células heterocigotas para la supresión de *Pkd1* (la cuantificación densitométrica reveló un aumento significativo de ~250 % en el cociente pS455-ACLY/t-ACLY en las células ID1-3E5 ($p < 0,05$; prueba de la t para datos independientes) (FIG. 1F).

Ejemplo 2: estudios de inhibición del crecimiento de los inhibidores de ACLY ácido bempedoico (ETC-1002) y SB-204990 en células epiteliales renales *Pkd1*^{-/-} en cultivos tridimensionales

El ejemplo describe estudios de inhibición del crecimiento celular en cultivos tridimensionales de células epiteliales renales utilizando cualquiera de los inhibidores de ACLY ácido bempedoico o SB-204990. El SB-204990 está representado por la estructura de fórmula (III):



Los inhibidores de ACLY inhibieron el crecimiento de quistes de células epiteliales renales *Pkd1*^{-/-} procedentes del túbulo proximal (PT) en cultivos tridimensionales, ambos solos. Las células se cultivaron en Matrigel 12 días y se trataron con forskolina 10 μ M + IBMX 100 μ M durante 11 días y a continuación se trataron con vehículo (DMSO; CON), metformina 500 μ M, ETC-1002 (ácido bempedoico) 100 μ M o SB-204990 30 μ M solos o en combinación, como se muestra para los últimos 3 días (FIG. 2A). Los datos resumidos revelaron que cada uno de los tratamientos redujo significativamente el área quística con respecto al control. Las barras de error indican intervalos de confianza (IC) del 95 % ($*p < 0,05$, $**p < 0,01$, $***p < 0,001$ para las comparaciones indicadas mediante ANOVA unidireccional y prueba de comparaciones múltiples de Tukey) (FIG. 2B).

El ETC-1002 inhibió el crecimiento de quistes de células epiteliales renales *Pkd1*^{-/-} procedentes del conducto colector medular interno (IMCD) en cultivos tridimensionales. Las células se cultivaron en Matrigel durante 6 días y se trataron con forskolina 10 μ M + IBMX 100 μ M \pm metformina 500 μ M y/o ETC-1002 (ácido bempedoico) 100 μ M durante los últimos 3 días, solos o combinados, como se muestra (FIG. 2C). Los datos resumidos revelaron que cada uno de los tratamientos por sí solo redujo significativamente el área quística con respecto al control. Las barras de error indican un IC del 95 % ($*p < 0,05$, $**p < 0,01$, $***p < 0,001$ para las comparaciones indicadas mediante ANOVA unidireccional y prueba de comparaciones múltiples de Tukey) (FIG. 2D).

Ejemplo 3: estudios que examinan los efectos del ácido bempedoico y el tolvaptán solos y combinados en un modelo de ratón con PQRAD de aparición temprana y desarrollo rápido

El ejemplo describe la caracterización del modelo de ratón con PQRAD de aparición temprana y desarrollo rápido *Pkd1*fl/fl;Pax8-rtTA;Tet-O-Cre homocigoto en el acervo de C57BL/6.

Se administró doxiciclina por vía intraperitoneal (50 mg/kg/día) en los días postnatales 10 y 11 (P10 y P11) para inducir la supresión de Pkd1 y la PQR de avance rápido en los ratones Cre+. Los ratones fueron tratados con los distintos fármacos y combinaciones o con el vehículo mediante sonda oral diariamente desde P12-P21 y fueron sacrificados a continuación a la edad de P22 para recoger los riñones para análisis histológico, mediciones del peso y del nitrógeno ureico sanguíneo (NUS). Los tratamientos fueron vehículo, tolvaptán 30 mg/kg/d, tolvaptán 100 mg/kg/d, ácido bempedoico 30 mg/kg/d, tolvaptán 30 mg/kg/d + ácido bempedoico 30 mg/kg/d y tolvaptán 100 mg/kg/d + ácido bempedoico 30 mg/kg/d; también se incluyó un grupo sin tratar, no inducida, sin PQR. Cada grupo de tratamiento consistía en 3-6 ratones. Las tinciones con HE (hematoxilina y eosina) representativas de secciones de riñón de ratones Cre+ en P22 demuestran un aumento rápido del tamaño del riñón con el tiempo (vehículo frente a sin inducir). La administración de tolvaptán o ETC-1002 (ácido bempedoico) mostró una notable reducción del tamaño del riñón en comparación con el control con vehículo (**FIG. 3A**).

Los cocientes de peso total del riñón con respecto a peso corporal aumentaron drásticamente en el momento del sacrificio en los ratones Cre+ con respecto a los ratones Cre- de control. La administración de tolvaptán (30 mg/kg/d) o (100 mg/kg/d) redujo en cada caso el cociente de peso total del riñón con respecto a peso corporal. El ácido bempedoico (30 mg/kg/d) también redujo significativamente el cociente de peso total del riñón con respecto a peso corporal a un nivel similar cuando se administró solo. El peso total del riñón con respecto a peso corporal se redujo aún más al combinar con tolvaptán (30 o 100 mg/kg/d), de modo que la combinación fuera inferior a cualquiera de los tratamientos por separado (**FIG. 3B**). El ácido bempedoico (30 mg/kg/d) redujo el cociente de peso total del riñón con respecto a peso corporal en comparación con el vehículo ($6,9 \pm 0,4$ % frente a $11,9 \pm 1,2$ %; $p < 0,01$, $n = 3-6$, prueba de la t para datos independientes). De manera similar, el tolvaptán (100 mg/kg/d) redujo el cociente de peso total del riñón con respecto a peso corporal en comparación con el vehículo ($7,8 \pm 1,0$ %; $p < 0,05$, $n = 6$). La adición de ácido bempedoico al tolvaptán provocó una reducción adicional del cociente de peso total del riñón con respecto a peso corporal en comparación con el tolvaptán solo ($4,9 \pm 0,6$ %; $p < 0,05$).

El NUS también aumentó drásticamente en el momento del sacrificio en los ratones Cre+ en relación con los ratones Cre- de control. La administración de tolvaptán (30 mg/kg/d) o (100 mg/kg/d) redujo el NUS de forma dependiente de la dosis. El ácido bempedoico (30 mg/kg/d) también redujo significativamente el NUS a un nivel similar al del tolvaptán cuando se administró solo, que se redujo aún más cuando se combinó con tolvaptán (30 o 100 mg/kg/d), de tal manera que la combinación redujo el NUS más que cualquiera de los tratamientos por separado (**FIG. 3C**). El ácido bempedoico (30 mg/kg/d) redujo el NUS en comparación con el vehículo (59 ± 13 frente a 107 ± 14 mg/dl; $p < 0,05$). El tratamiento con tolvaptán también disminuyó de forma dependiente de la dosis el NUS en comparación con el vehículo a 30 mg/kg/día (68 ± 8 ; $p < 0,05$) y 100 mg/kg/d (35 ± 7 ; $p < 0,01$). La adición de bempedoico al tolvaptán a 30 mg/kg/d provocó una reducción significativa adicional del NUS (38 ± 7 ; $p < 0,05$).

Al final del estudio, se prepararon lisados de muestras renales en tampón y se separaron mediante SDS-PAGE. A continuación, las proteínas separadas se transfirieron electroforéticamente a membranas. Se bloqueó la unión inespecífica y las membranas se exploraron con anticuerpos contra la AMPK fosforilada (Thr172), P70S6K fosforilada, ERK fosforilada, ACLY fosforilada, KIM-1 total y lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) total. Las membranas se incubaron con los anticuerpos de detección adecuados y se determinó la intensidad relativa de la señal. Los niveles de proteínas se normalizaron con respecto a los niveles de proteínas totales. El tratamiento con ácido bempedoico redujo la actividad de ACLY (**FIG. 8**) y estimuló la actividad de AMPK (**FIG. 5A/5B**). El ácido bempedoico también inhibió las rutas de señalización de mTOR (**FIG. 6A/6B**), ERK (**FIG. 7**) y NGAL (**FIG. 9A/9B**), que están reguladas por aumento en la PQRAD. Por último, el ácido bempedoico también redujo drásticamente la expresión de KIM-1, un marcador de lesión renal, en ≥ 70 % (**FIG. 4A/4B**) y, en menor medida, la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL). Estos efectos del ácido bempedoico se produjeron tanto solo como junto con el tratamiento con tolvaptán.

Se prepararon lisados de muestras hepáticas en tampón y se separaron mediante SDS-PAGE. A continuación, las proteínas separadas se transfirieron electroforéticamente a membranas. Se bloqueó la unión inespecífica y las membranas se exploraron con anticuerpos contra pACLY, pThr172AMPK α , PGC1 α , FATP2, pACC y Cas3 escindida. Las membranas se incubaron con los anticuerpos de detección adecuados y se determinó la intensidad relativa de la señal. Los niveles de proteínas diana se normalizaron con respecto a los niveles de proteínas totales. El ácido bempedoico inhibió pACLY (marcador de activación) (**FIG. 10A/10B**) y aumentó la expresión de FATP2 (**FIG. 11A/11B**) tanto solo como junto con tolvaptán. El ácido bempedoico también aumentó la actividad de AMPK (**FIG. 12A/12B**) y promovió la fosforilación de la diana cónica de AMPK ACC en el tejido hepático (**FIG. 13A/13B**).

Ejemplo 4: estudios sobre los efectos del ácido bempedoico en un modelo de ratón con PQRAD de desarrollo lento y aparición tardía

El ejemplo describe la caracterización del modelo de ratón con PQRAD de aparición tardía y desarrollo lento Pkd1 $^{fl/fl}$;Pax8-rTA;Tet-On-Cre cuando se trata con ácido bempedoico.

Se administró doxiciclina por vía intraperitoneal (50 mg/kg/día) en los días postnatales 27-29 (P27-P29) y de nuevo en P43 y P57 para inducir la inactivación posterior de Pkd1 y la PQR de avance lento en los ratones Cre+. A continuación, los ratones fueron sacrificados en P28, P60 y P120 para las mediciones de los cocientes de peso total del riñón con

respecto a peso corporal. El cociente aumentó drásticamente en los ratones machos de control en P60 y en los ratones machos y hembras de control en P120 en comparación con los ratones de control Cre- en P28. El tratamiento con ácido bempedoico (30 mg/kg/d, mezclado con alimentos, comenzando en P30 y continuando hasta P60 o P120) redujo significativamente el cociente de peso total del riñón con respecto a peso corporal en P60 en ratones machos, una
5 tendencia que también se observó en P120 en ratones tanto machos como hembras (**FIG. 9**).

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de dosis fija que comprende ácido bempedoico y tolvaptán.
- 5 2. La combinación de dosis fija de la reivindicación 1, en donde la combinación de dosis fija comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico.
3. La combinación de dosis fija de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la combinación de dosis fija comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 120 mg de tolvaptán.
- 10 4. La combinación de dosis fija de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde la combinación de dosis fija comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico.
- 15 5. Una composición farmacéutica que comprende:
 ácido bempedoico;
 tolvaptán; y
 uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 20 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en donde la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg de ácido bempedoico.
7. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 5 o 6, en donde la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 120 mg de tolvaptán.
- 25 8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente 180 mg de ácido bempedoico.
- 30 9. La combinación de dosis fija de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 5-8, en donde la combinación de dosis fija o la composición farmacéutica se formula para suministro oral como una forma farmacéutica oral sólida.
- 35 10. Una cantidad eficaz de ácido bempedoico para usar en el tratamiento de la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) o para ralentizar el avance de la PQRAD en un ser humano que recibe tratamiento con tolvaptán o para prevenir la insuficiencia renal en un ser humano con PQRAD que recibe tratamiento con tolvaptán.
- 40 11. Ácido bempedoico para usar de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la cantidad eficaz de ácido bempedoico es de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg.
- 45 12. La combinación de dosis fija de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 9, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 5-9 para usar en el tratamiento de la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) o para ralentizar el avance de la PQRAD en un ser humano que lo necesite o para prevenir la insuficiencia renal en un ser humano con PQRAD.
- 50 13. Una cantidad eficaz de ácido bempedoico para usar en el tratamiento de la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) o para ralentizar el avance de la PQRAD en un ser humano que lo necesite o para prevenir la insuficiencia renal en un ser humano con PQRAD.
14. Ácido bempedoico para usar de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la cantidad eficaz de ácido bempedoico es de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg.
15. Ácido bempedoico para usar de acuerdo con las reivindicaciones 13 o 14, comprendiendo dicho uso además administrar al sujeto una cantidad eficaz de tolvaptán.

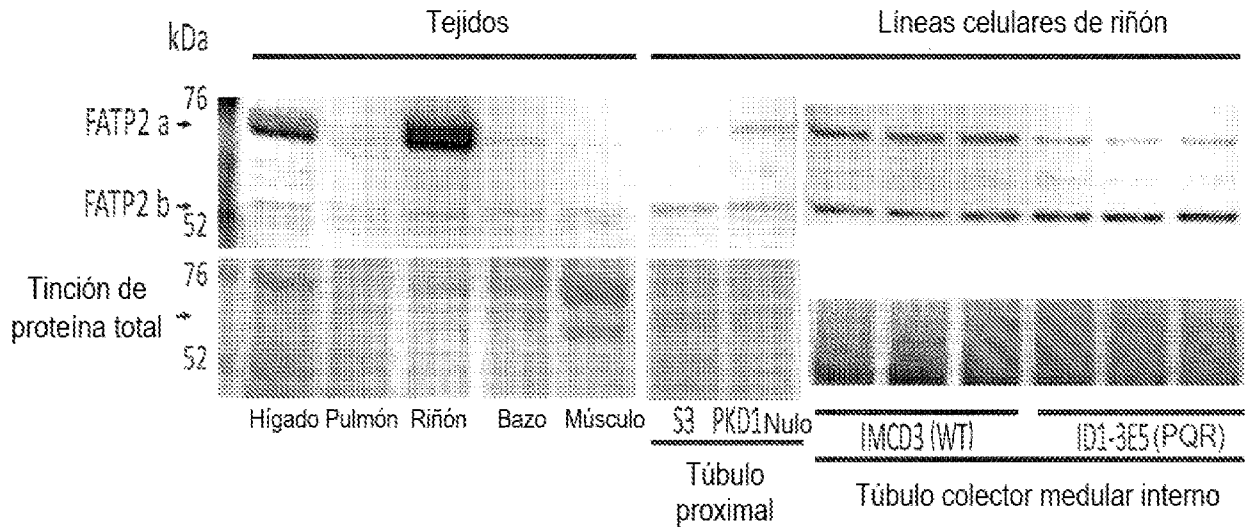


FIG. 1A

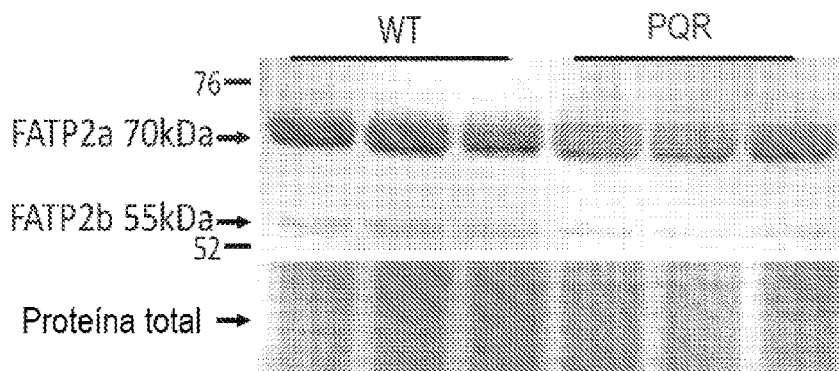


FIG. 1B

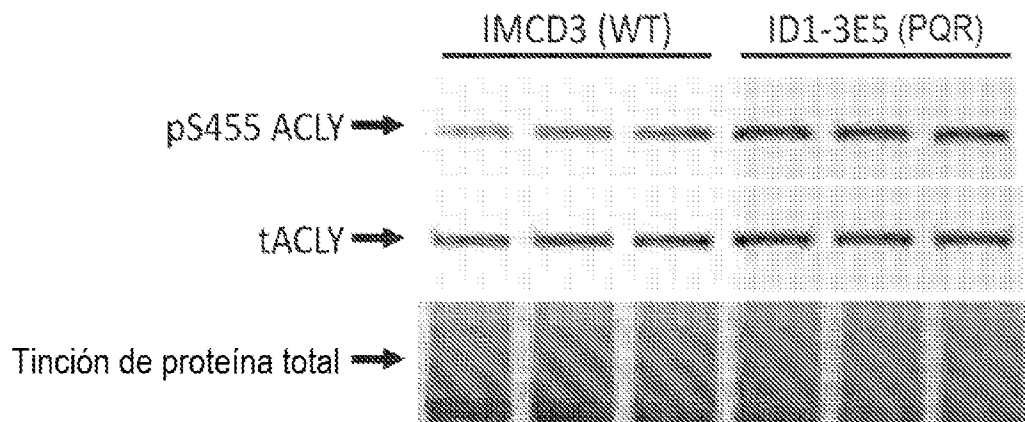


FIG. 1C

IMCD3 WT frente a PKD1 KO

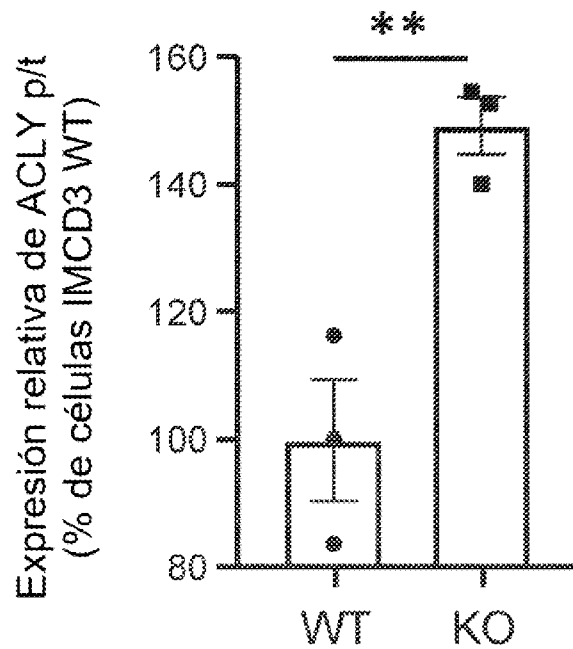


FIG. 1D

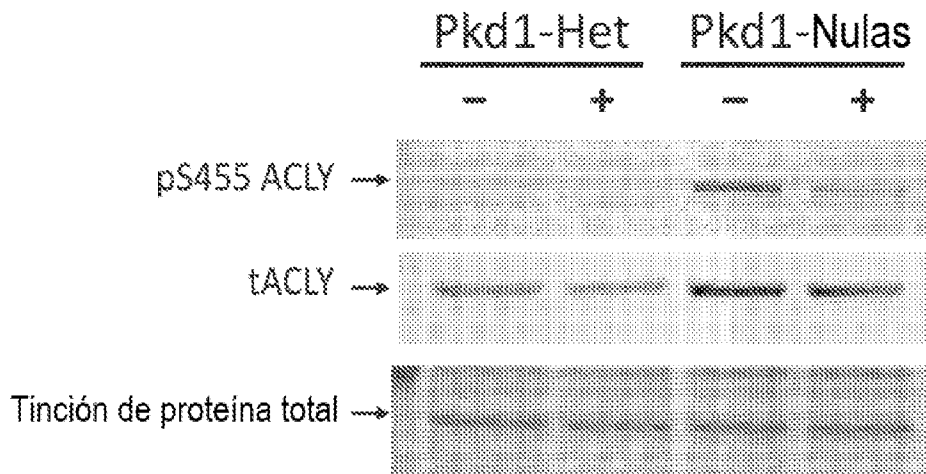


FIG. 1E

PKD1 Het PT frente a nulas

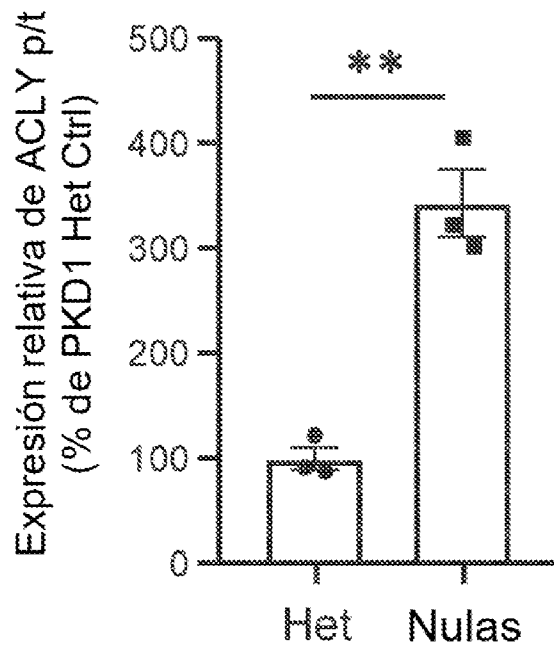


FIG. 1F

Cultivos tridimensionales de células Pkd1^{-/-} procedentes del PT

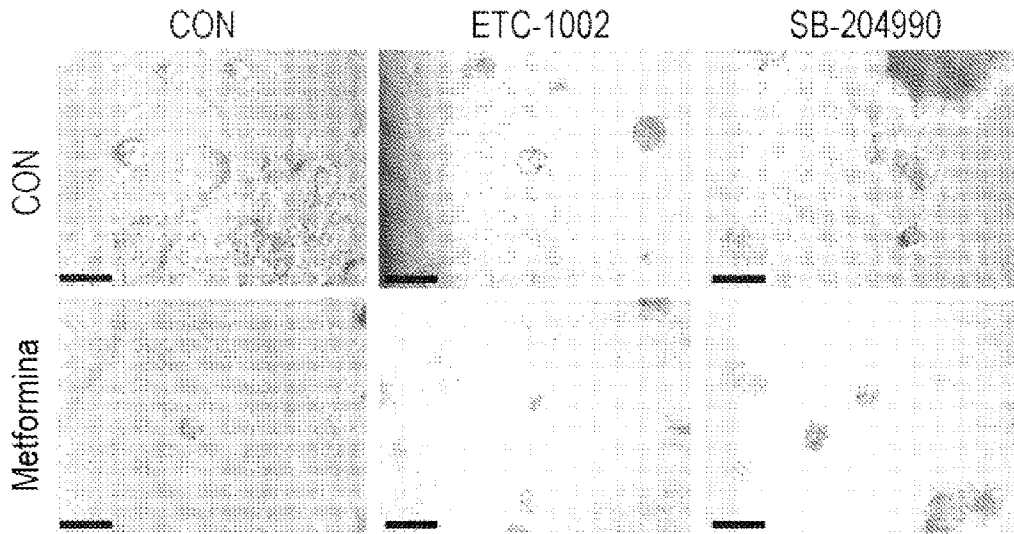


FIG. 2A

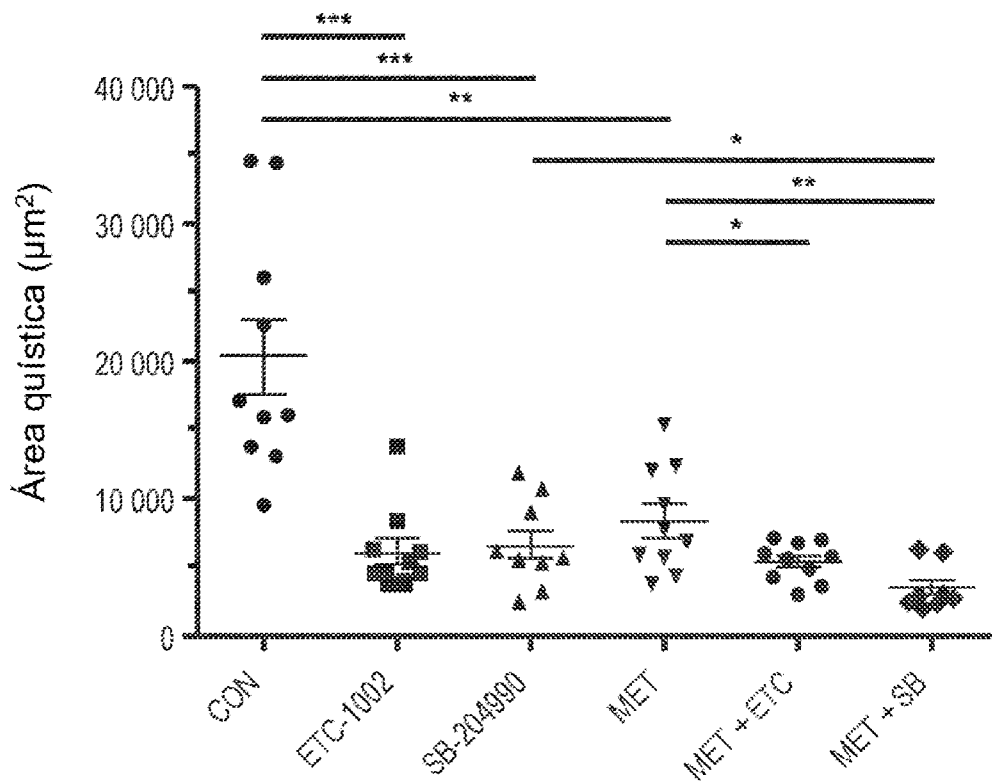


FIG. 2B

Cultivos tridimensionales de células Pkd1^{-/-} procedentes del IMCD

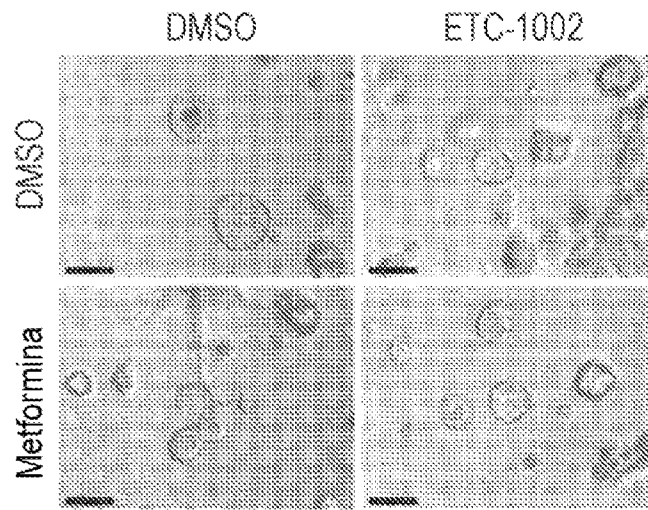


FIG. 2C

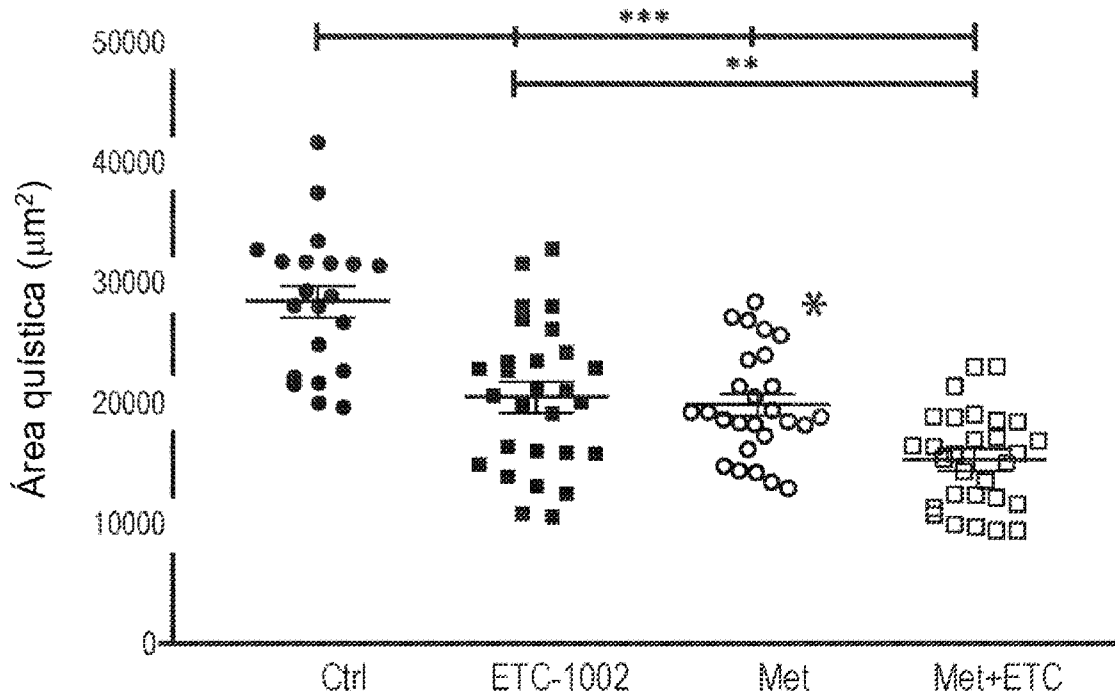


FIG. 2D

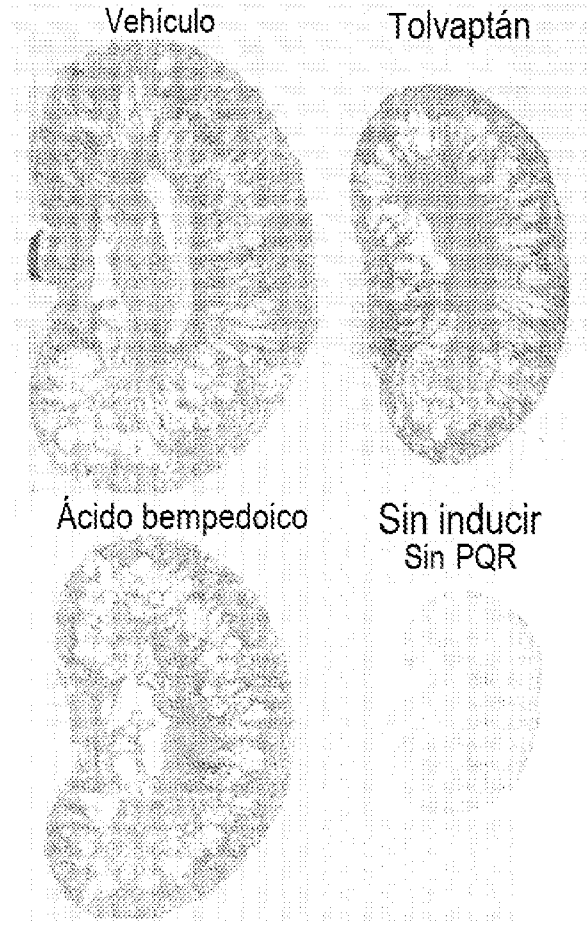


FIG. 3A

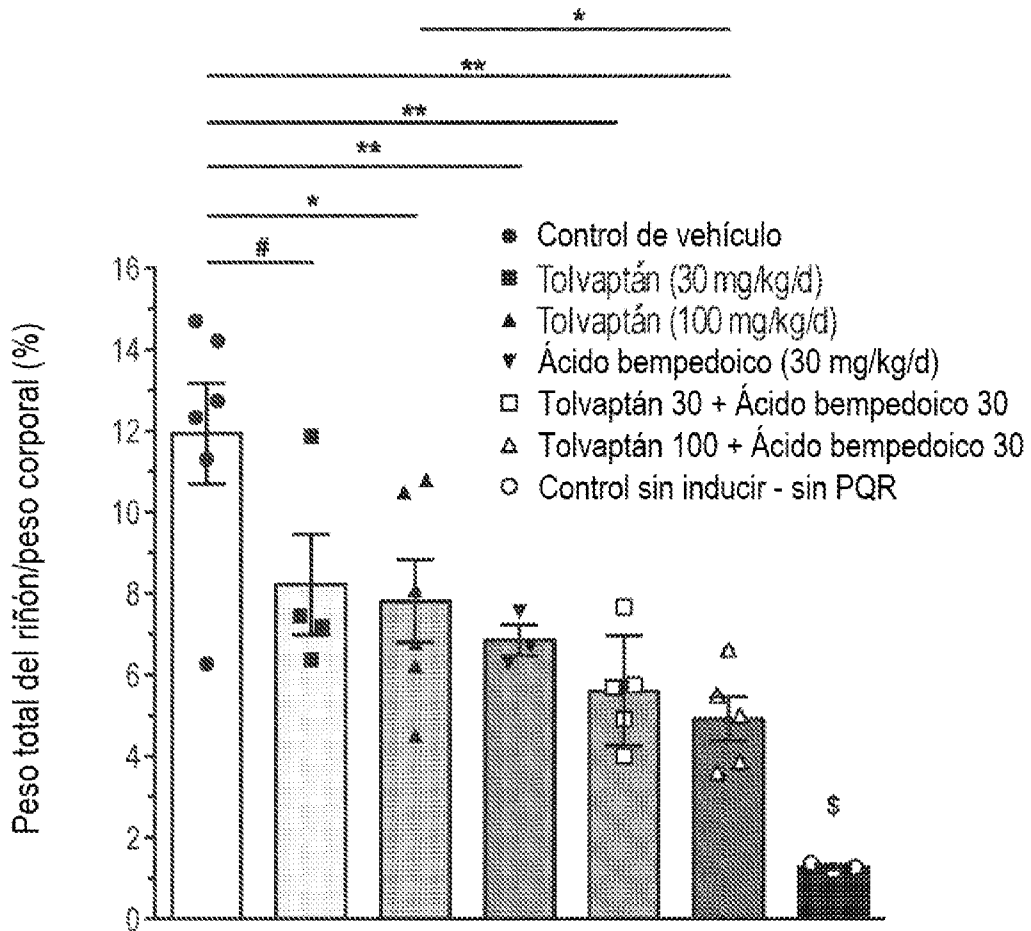


FIG. 3B

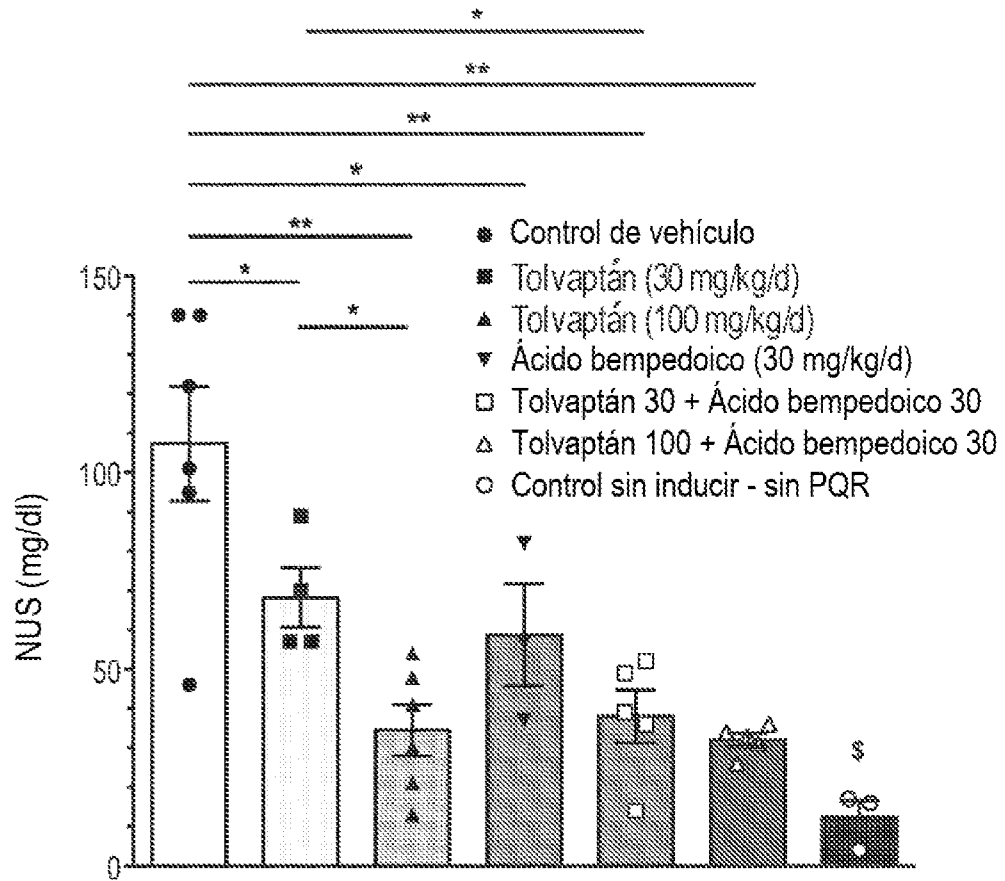


FIG. 3C

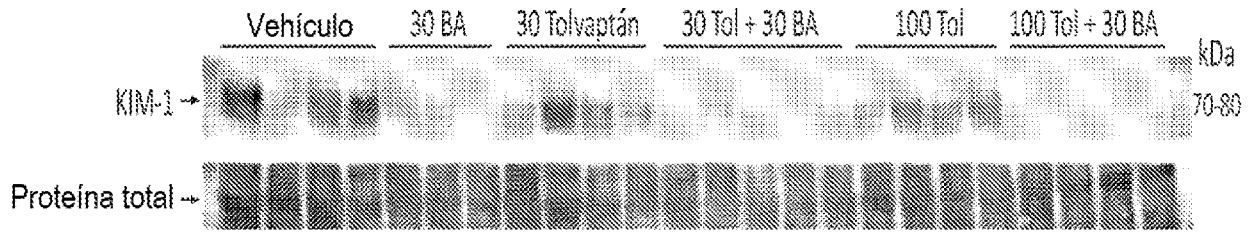


FIG. 4A

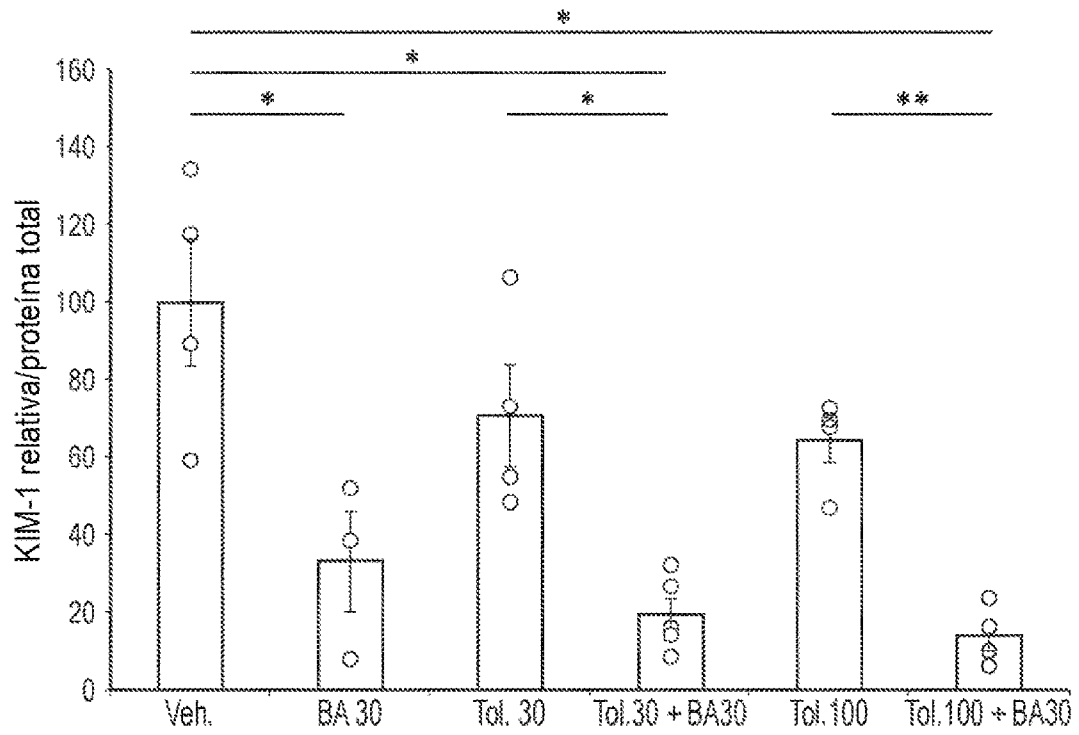


FIG. 4B

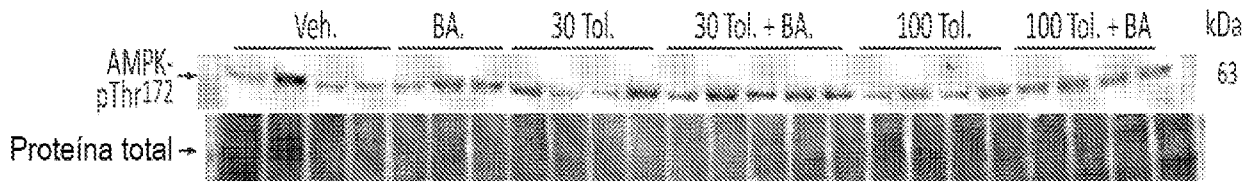


FIG. 5A

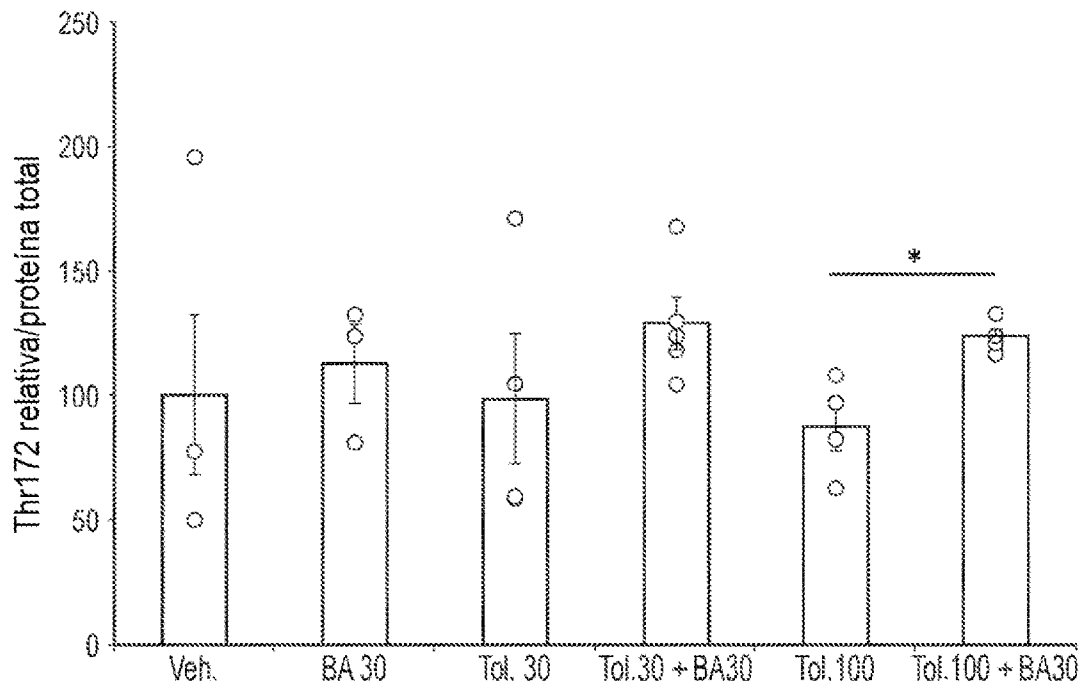


FIG. 5B

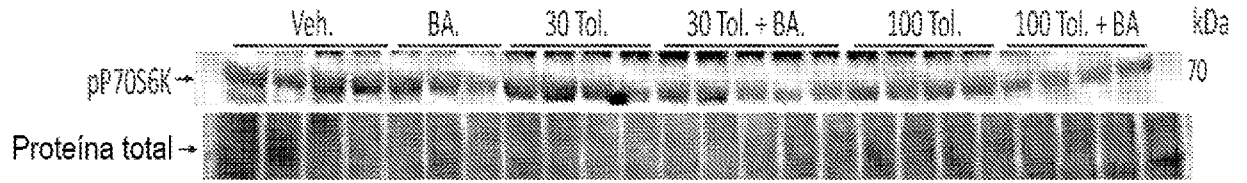


FIG. 6A

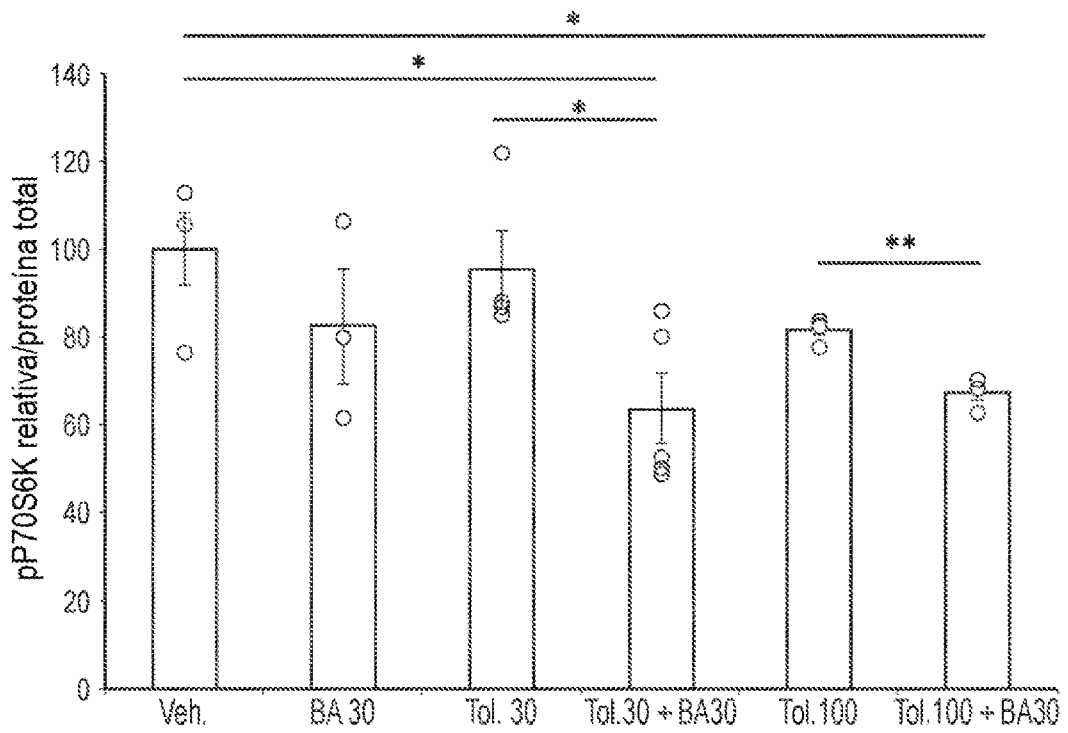


FIG. 6B

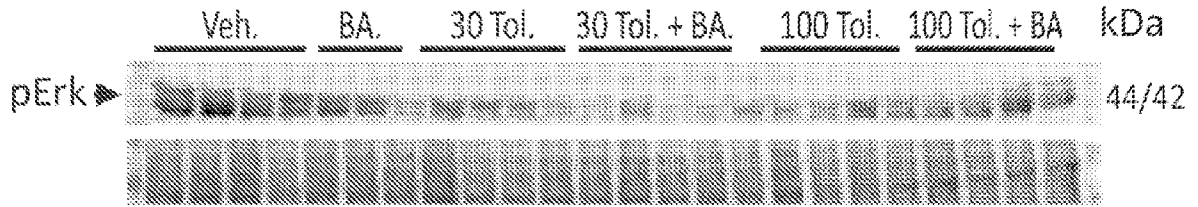


FIG. 7A

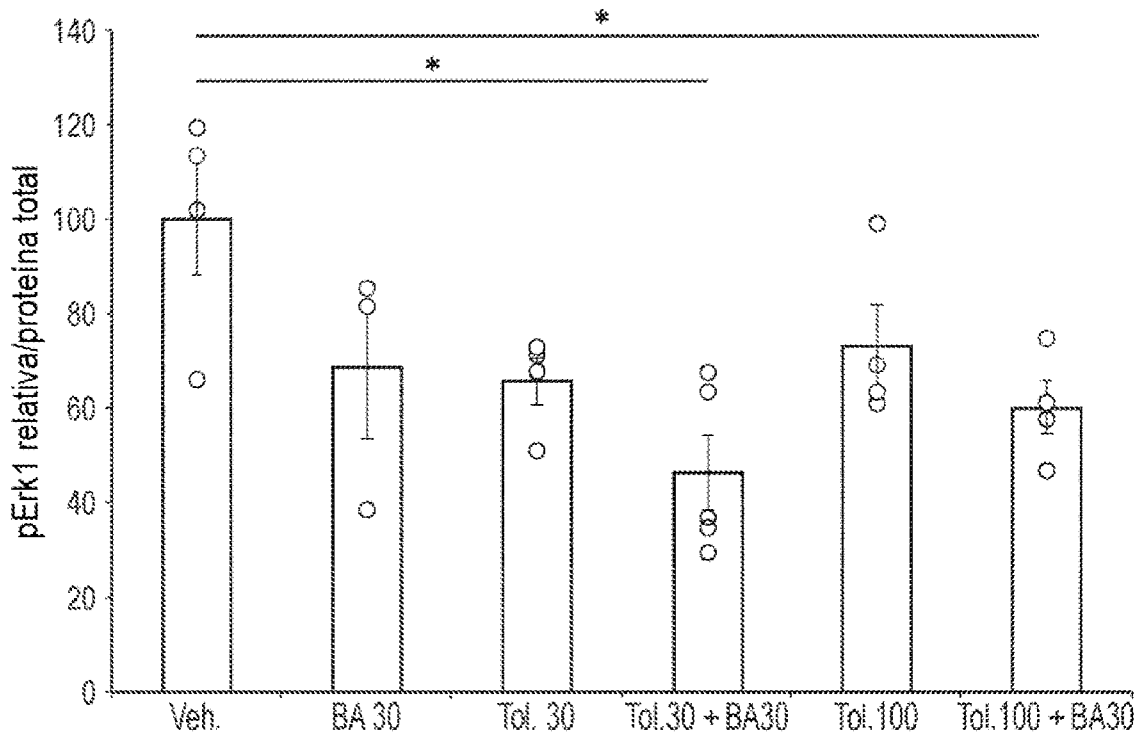


FIG. 7B

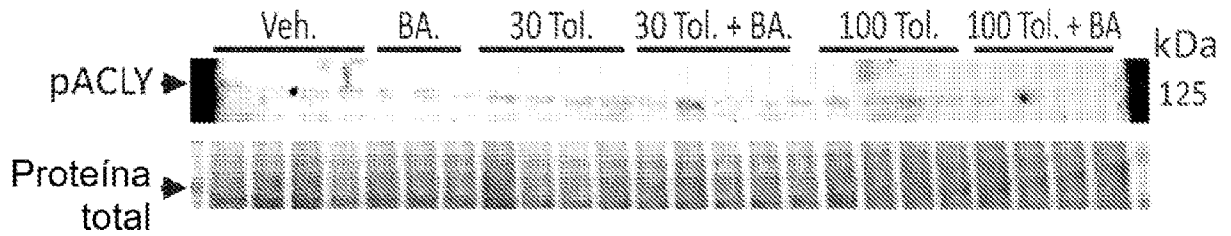


FIG. 8A

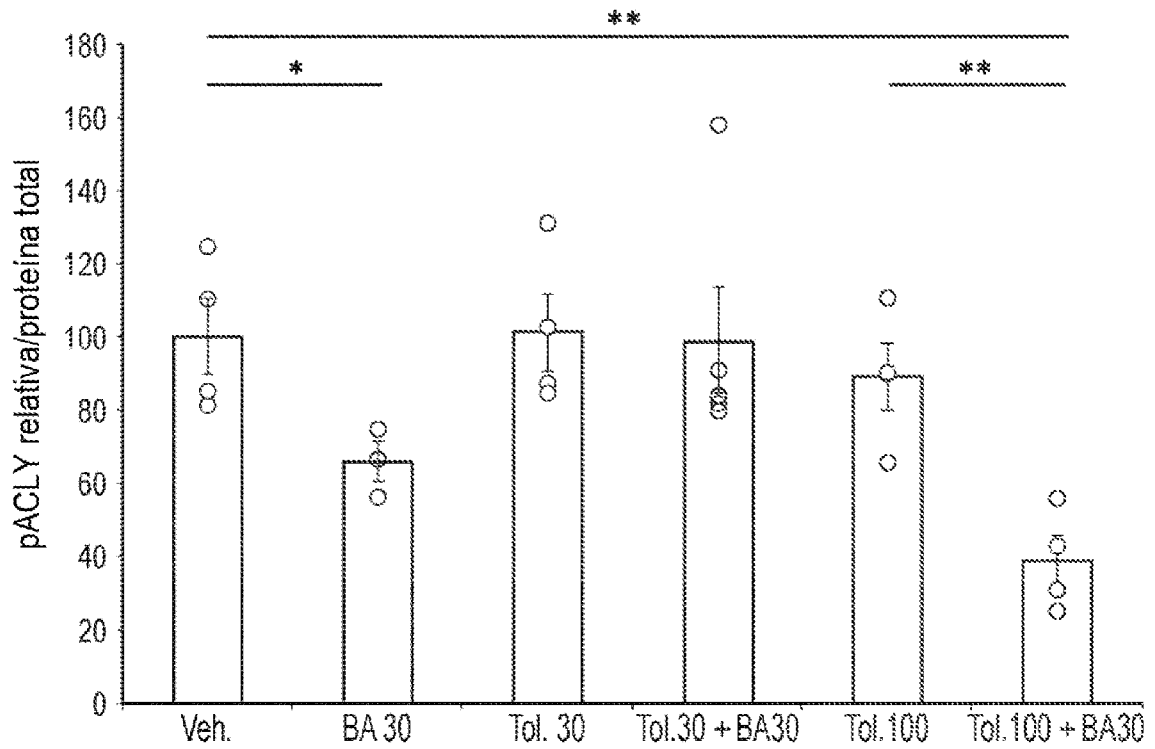


FIG. 8B

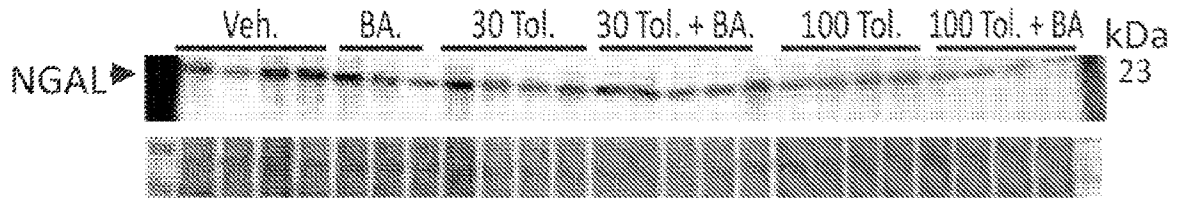


FIG. 9A

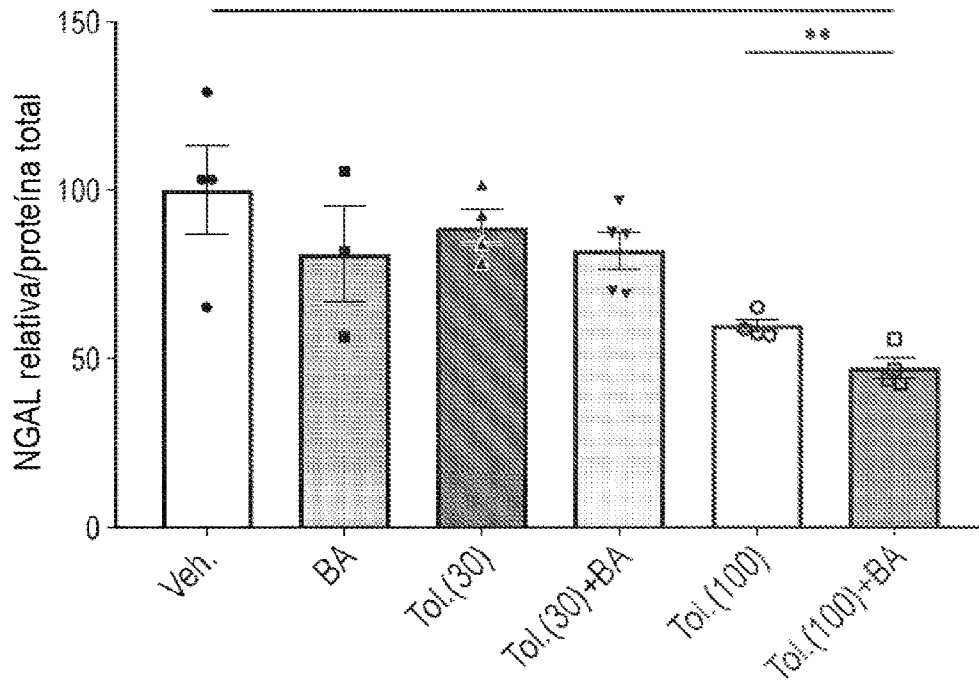


FIG. 9B

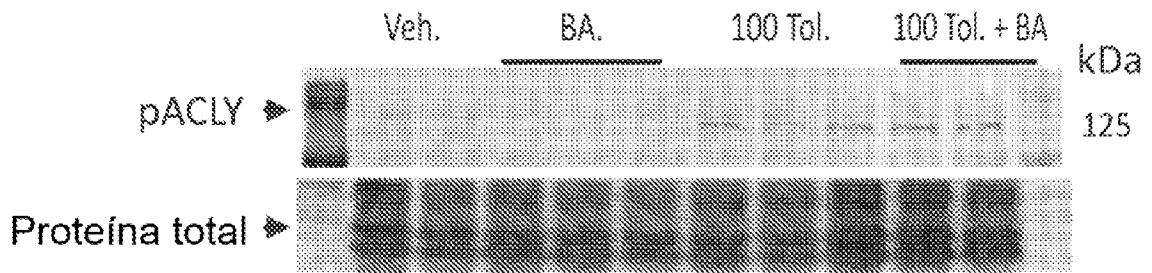


FIG. 10A

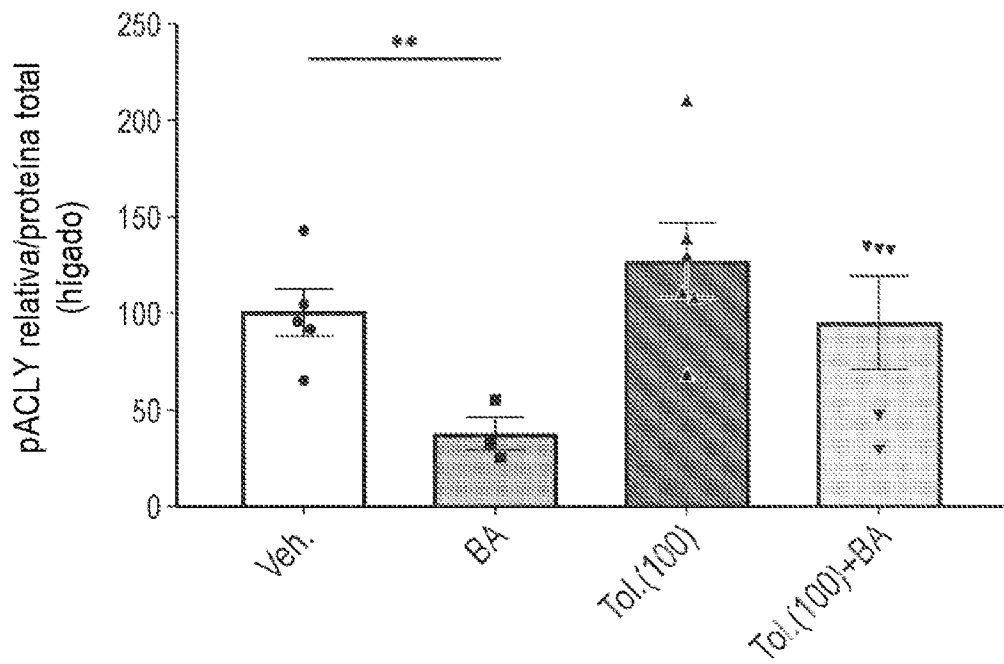


FIG. 10B

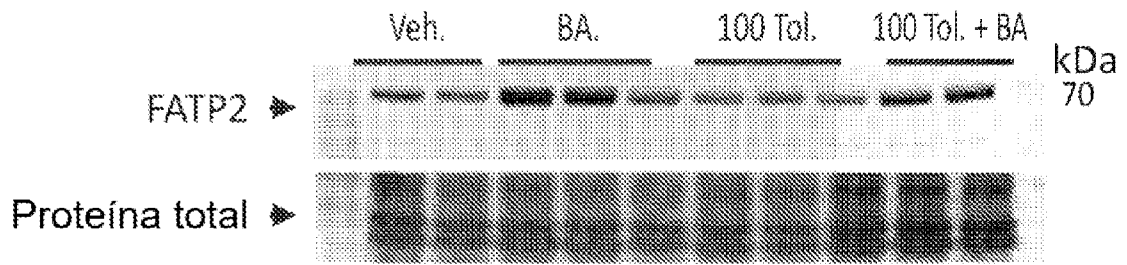


FIG. 11A

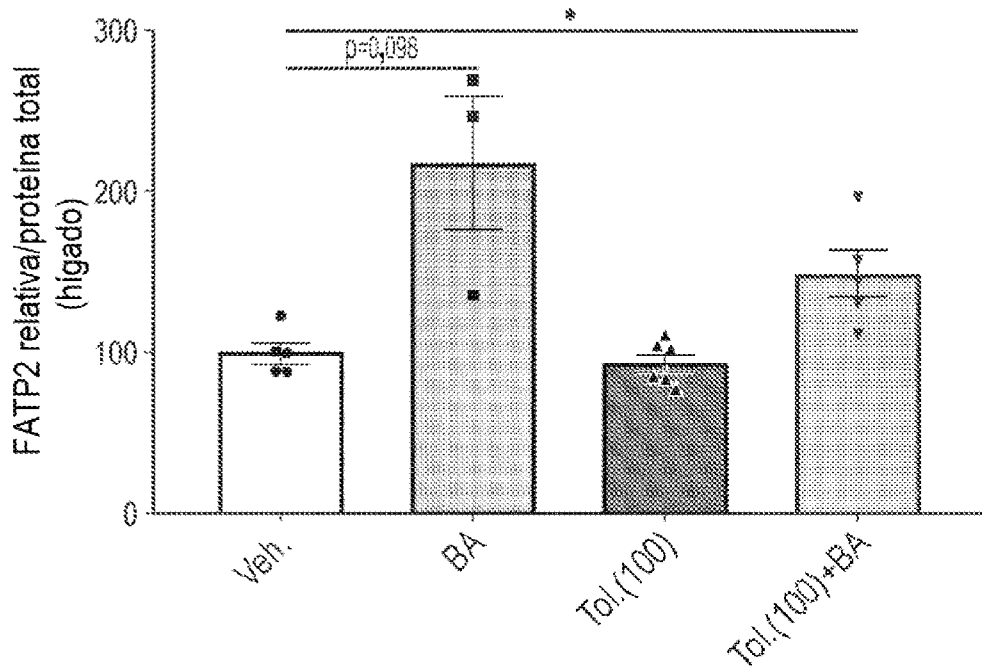


FIG. 11B

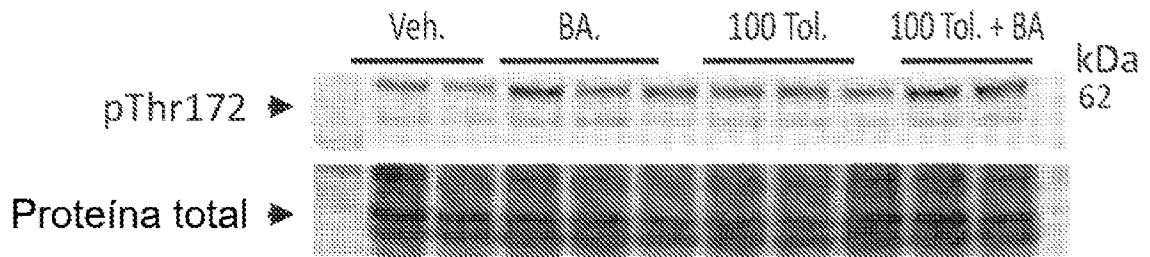


FIG. 12A

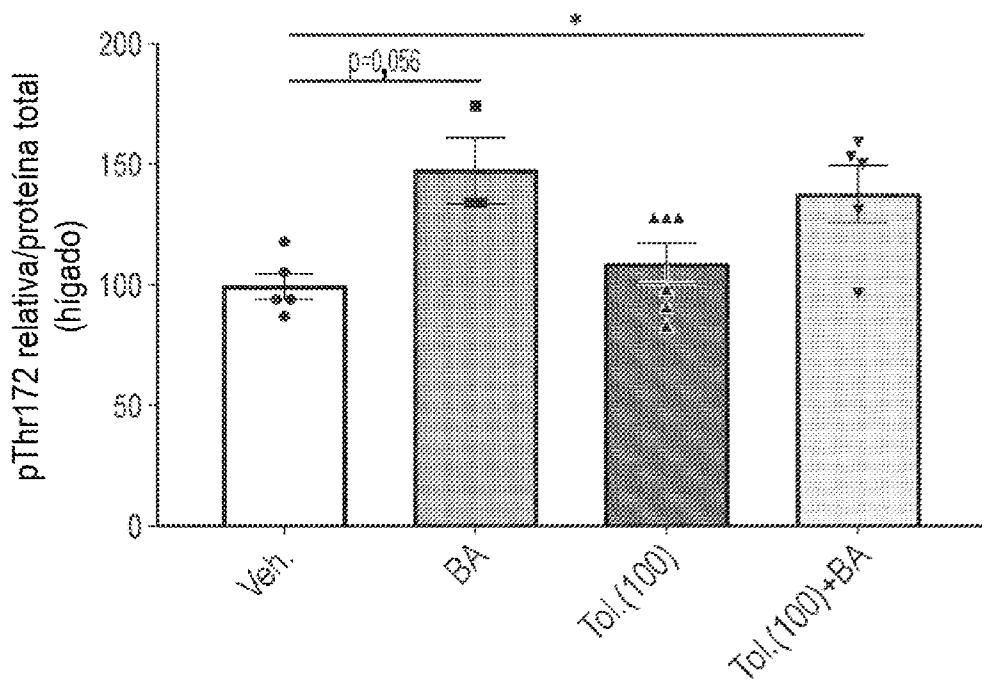


FIG. 12B

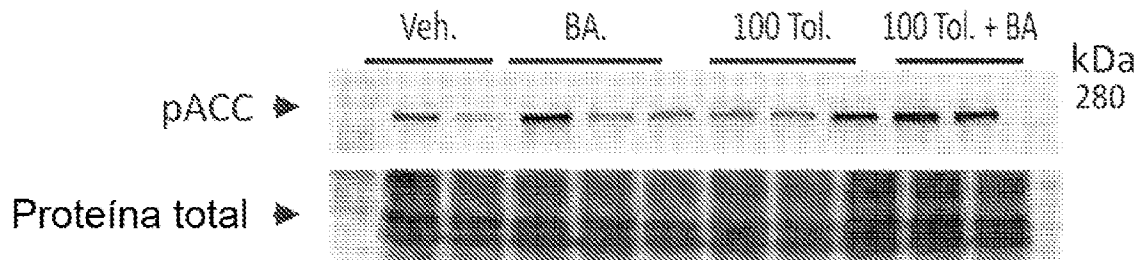


FIG. 13A

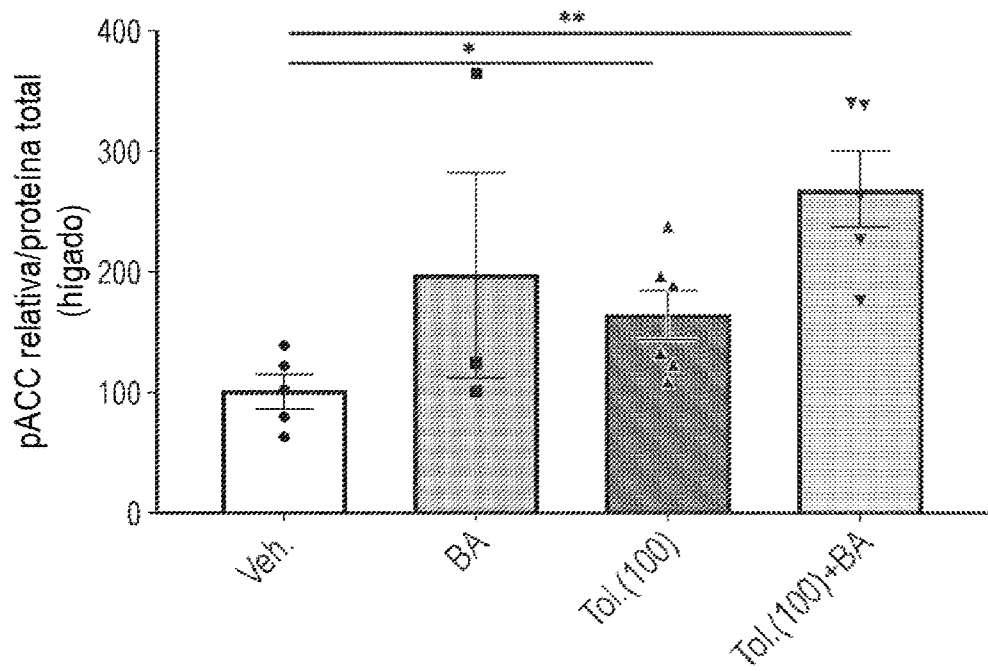


FIG. 13B

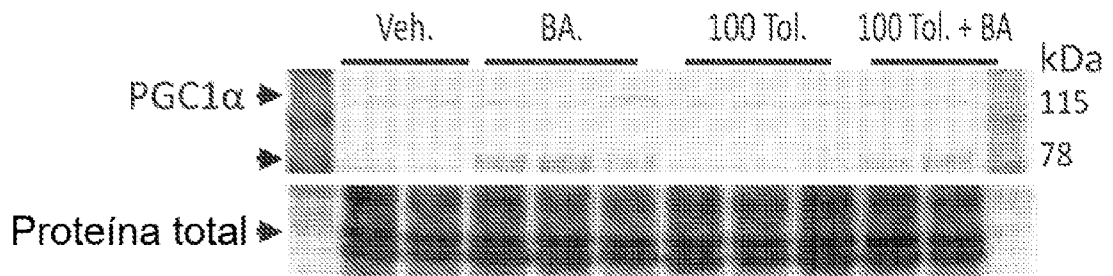


FIG. 14A

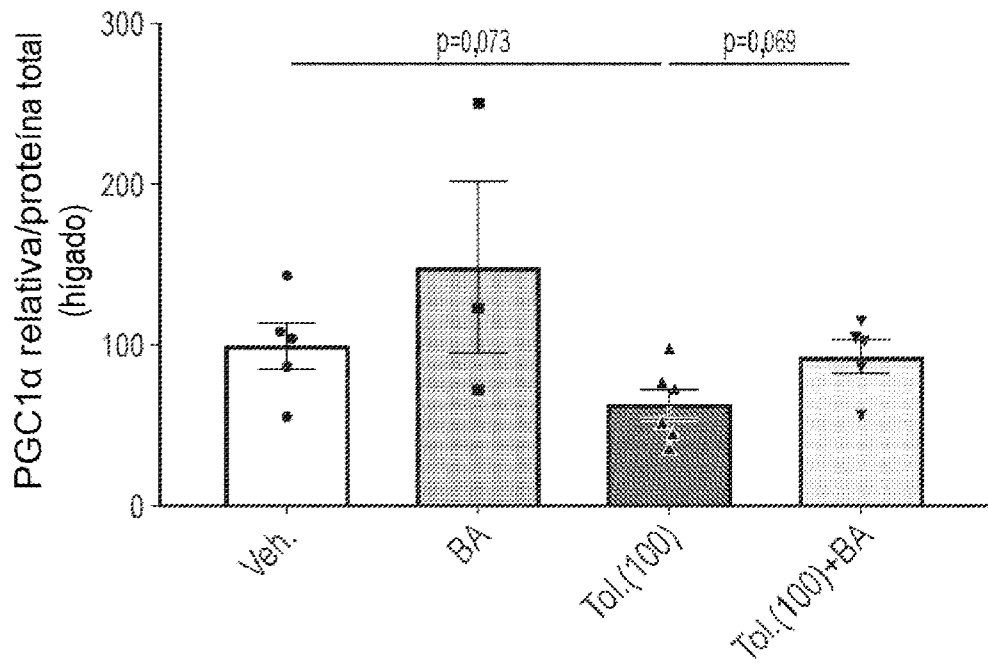


FIG. 14B

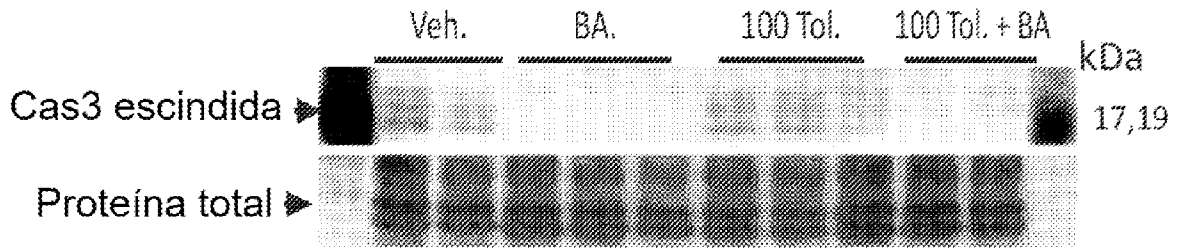


FIG. 15A

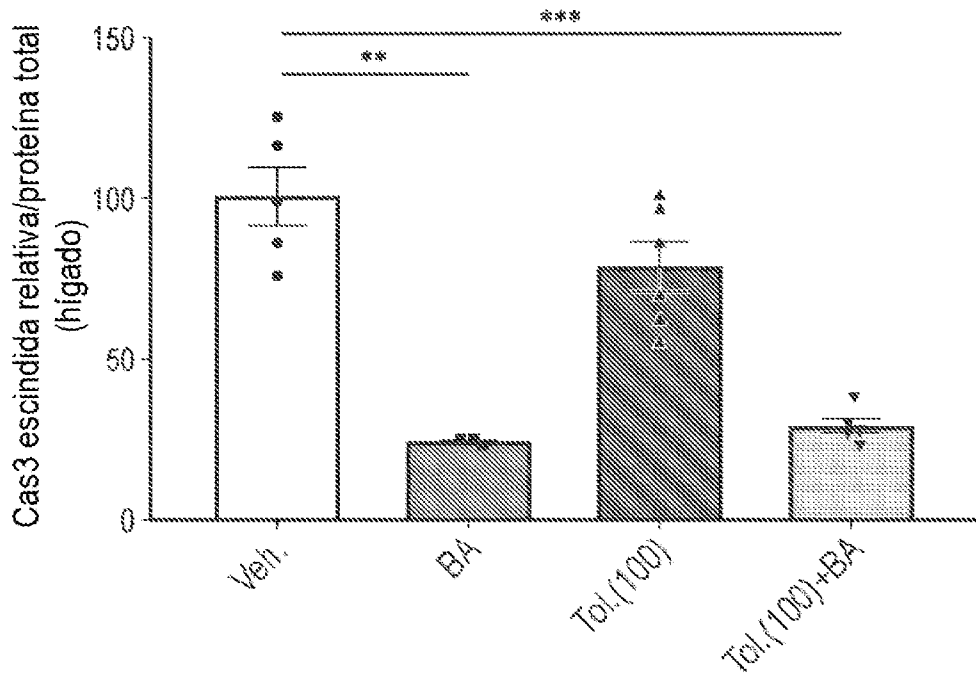


FIG. 15B

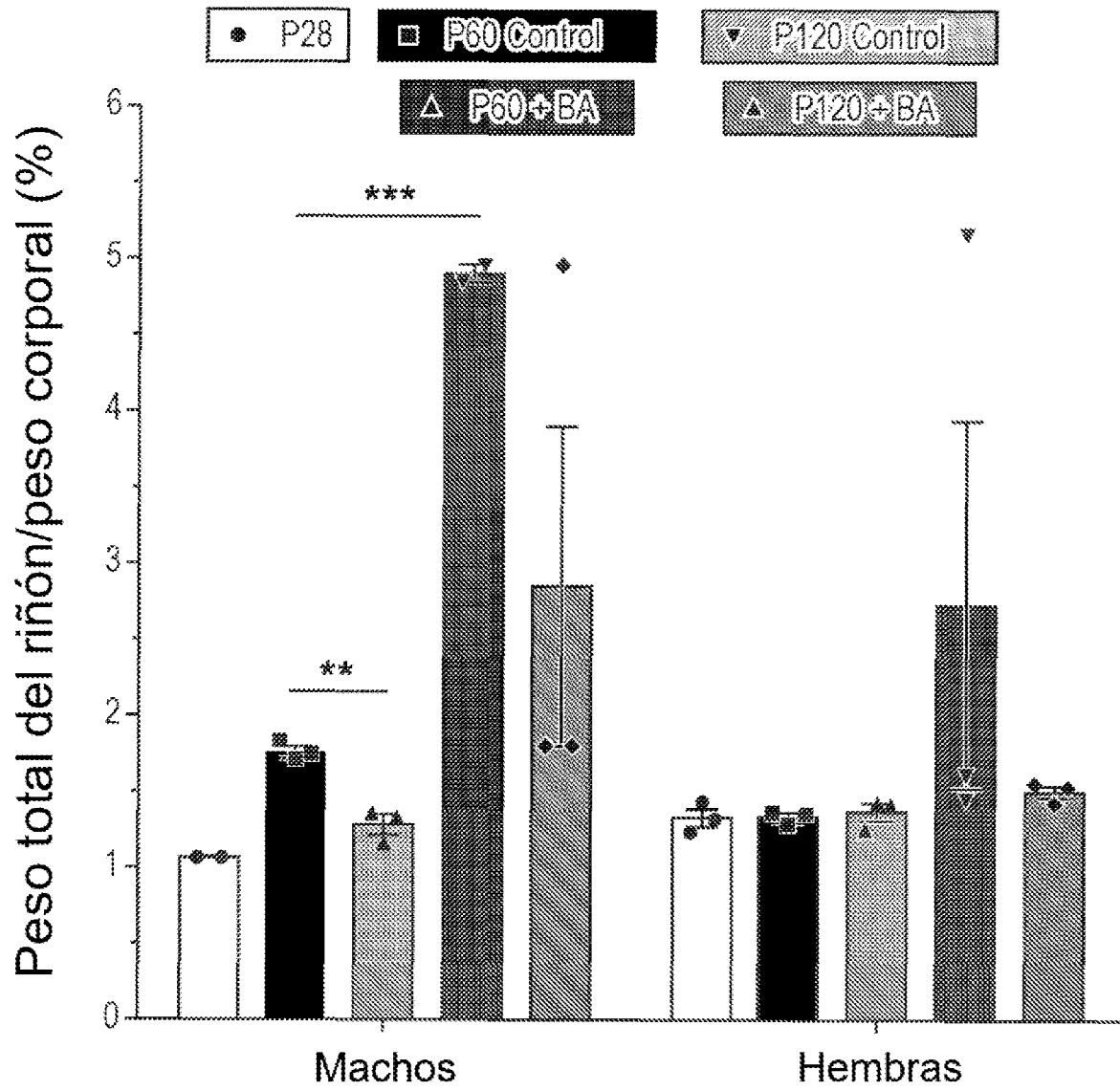


FIG. 16