



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112021003265-7 A2



(22) Data do Depósito: 26/08/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 18/05/2021

(54) **Título:** MÉTODOS PARA REDUZIR O RISCO DE DIABETES EM PACIENTES SENDO TRATADOS PARA DOENÇAS RELACIONADAS A COLESTEROL ALTO

(51) **Int. Cl.:** C07K 1/02; C07K 14/775; C07K 7/06.

(30) **Prioridade Unionista:** 24/08/2018 US 62/722,766; 26/10/2018 US 62/751,404.

(71) **Depositante(es):** ESPERION THERAPEUTICS, INC..

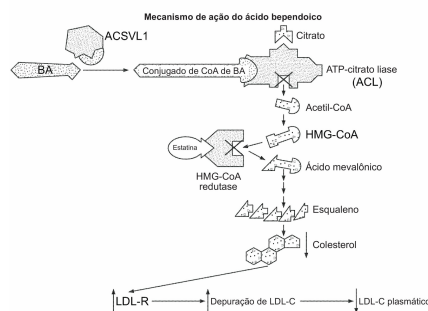
(72) **Inventor(es):** NARENDRA DHANRAJ LALWANI.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2019048184 de 26/08/2019

(87) **Publicação PCT:** WO 2020/041799 de 27/02/2020

(85) **Data da Fase Nacional:** 22/02/2021

(57) **Resumo:** MÉTODOS PARA REDUZIR O RISCO DE DIABETES EM PACIENTES SENDO TRATADOS PARA DOENÇAS RELACIONADAS A COLESTEROL ALTO. A presente invenção refere-se a composições compreendendo doses fixas de ETC-1002, ezetimiba e estatina e métodos de tratar indivíduos compreendendo administrar doses fixas de ETC-1002, ezetimiba e estatina. Também descritos aqui são métodos para administrar doses fixas de ETC-1002 ou ezetimiba ou ambos a pacientes intolerantes à estatina ou pacientes que recebem terapia com estatina, em que a administração reduz a probabilidade de piora de diabetes no indivíduo ou aumenta a probabilidade de diabetes de início recente em um indivíduo. Os métodos descritos aqui também incluem métodos de tratar hipercolesterolemia e doenças cardiovasculares em um indivíduo.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para  
**"MÉTODOS PARA REDUZIR O RISCO DE DIABETES EM  
PACIENTES SENDO TRATADOS PARA DOENÇAS  
RELACIONADAS A COLESTEROL ALTO".**

#### **REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS**

[001] Este pedido reivindica prioridade ao Pedido Provisório dos EUA Nº 62/722.766 depositado em 24 de agosto de 2018 e Pedido Provisório dos EUA Nº 62/751.404 depositado em 26 de outubro de 2018, os conteúdos de cada um dos quais são incorporados aqui a título de referência.

#### **Antecedentes**

##### **Campo da invenção**

[002] A presente invenção refere-se a métodos e composições úteis para tratar diabetes ou reduzir o risco de condições diabéticas. Colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e indicador bem estabelecido para doenças cardiovasculares, bem como um fator de risco para diabetes. Similar, o nível de hemoglobina A1c (HbA<sub>1c</sub>) é um biomarcador bem conhecido para diabetes e diabetes de início recente. Um tratamento comum e fundamental para manejar o nível de LDL-C para pacientes que são diabéticos, estão em risco de desenvolver diabetes de início recente ou em risco de doenças cardiovasculares é a administração de estatinas. Entretanto, muitos pacientes, por exemplo aqueles com hipercolesterolemia, falham a reduzir LDL-C a níveis desejados com terapias tradicionais com estatina. Novos fármacos foram desenvolvidos e são eficazes em reduzir os níveis de colesterol no corpo humano. Infelizmente, estes fármacos também induzem efeitos colaterais negativos. Muitos dos compostos que mostraram ser potentes para inibir as enzimas da biossíntese de colesterol também são sistemicamente tóxicos. Assim, existe uma necessidade de novas formulações farmacêuticas que são tanto eficazes quanto seguras para

reduzir o colesterol, melhorar os níveis de hemoglobina A1c e reduzir o risco de desenvolver doenças cardiovasculares e condições diabéticas.

### **Sumário**

[003] Este pedido se refere a composições compreendendo doses fixas de qualquer um de ETC-1002, ezetimiba e estatinas e métodos para tratar ou reduzir o risco de diabetes compreendendo a administração de ETC-1002 ou ETC-1002 e ezetimiba, na presença ou ausência de tratamento com estatina.

[004] ETC-1002 (ácido bempedoico) é um produto terapêutico tipicamente oral, tipicamente de uma vez ao dia que reduz o colesterol inibindo-se trifosfato de adenosina (ATP) citrato liase (ATPCL). ATPCL está mais a montante do que HMG-CoA redutase na via biossintética do colesterol.

[005] ETC-1002 reduz o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) por inibição direta de trifosfato de adenosina citrato liase hepática, levando à síntese de novo de colesterol reduzida e expressão de receptor de LDL aumentada. ETC-1002 administrado em doses de cerca de 120 mg a cerca de 240 mg diariamente reduziram LDL-C em cerca de 27 % a cerca de 43 % em testes clínicos de fase 2a de várias populações hipercolesterolêmicas incluindo pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e pacientes com intolerância à estatina relacionada a músculo.

[006] A classe geral de "estatinas" são compostos que reduzem os níveis de colesterol no corpo inibindo-se a enzima 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase e concomitantemente, a via para sintetizar o colesterol no fígado. Exemplos de compostos que são parte da classe "estatina" incluem, mas não são limitados a, atorvastatina, sinvastatina, rosuvastatina e pravastatina. Tratamentos usualmente administram de cerca de 2 mg a 80 mg de um composto de estatina.

[007] Os inventores descobriram que a inibição de HMG-CoA redutase leva a um aumento na atividade do receptor de LDL. Adicionalmente, os inventores descobriram que a combinação destas duas terapias leva à atividade cooperativa e a tratamento clínico favorável. Consequentemente, a presente invenção é dirigida para composições de redução de colesterol compreendendo estatinas e ETC-1002. Estas composições levam a reduções adicionais no colesterol total e especificamente LDL-C, em pacientes.

[008] O presente pedido também descreve um método de reduzir o colesterol usando combinação de dose fixa de ETC-1002 e uma ou mais estatinas. Com base nas observações em estudos contínuos, a terapia de combinação com ETC-1002 e uma dosagem alta, fixa de uma ou mais estatinas tem eficácia e segurança comparáveis àquelas de ETC-1002 combinada com uma dosagem baixa a média, fixa de uma ou mais estatinas. Além disso, terapia de combinação com ETC-1002 e uma dosagem alta, fixa de uma ou mais estatinas também é significativamente maior *versus* monoterapia com estatina ou ETC-1002 (cerca de 120 mg ou cerca de 180 mg diariamente) em pacientes com ou sem um histórico de sintomas musculares relacionados à estatina. A terapia de combinação mostra um perfil de eficácia e segurança significativamente maior mesmo em pacientes hipercolesterolêmicos agudos.

[009] Em um aspecto, os métodos e composições descritos na presente invenção reduzem o colesterol em pacientes com LDL-C persistentemente elevado, apesar de receberem altas dosagens de terapia com estatina.

[010] É bem conhecido na técnica que o uso crônico de terapias com estatina em pacientes leva a um aumento no nível de HbA<sub>1c</sub>, um biomarcador para diabetes. Tal aumento no nível de HbA<sub>1c</sub> leva muitas vezes a uma piora de condições diabéticas existentes, bem como

aumenta a probabilidade de desenvolver diabetes de início recente em pacientes que recebem altas dosagens de terapia com estatina.

[011] Assim, o presente pedido também descreve um método de melhorar o nível de HbA<sub>1C</sub> em pacientes com diabetes ou em pacientes que estão em risco de desenvolver diabetes de início recente.

### **BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS**

[012] Estas e outras características, aspectos e vantagens da presente invenção tornar-se-ão mais bem entendidas no que diz respeito à descrição seguinte e aos desenhos anexos, onde:

[013] A **FIGURA 1** descreve o entendimento corrente do mecanismo de ação de ácido bempedoico.

[014] A **FIGURA 2** descreve a mudança observada em níveis de HbA<sub>1C</sub> em pacientes tratados com ácido bempedoico ou placebo, em 12 e 52 semanas, onde os pacientes têm um histórico médico de diabetes e onde os pacientes estão recebendo a dose máxima tolerada de estatina (alta intensidade de 50 %).

[015] A **FIGURA 3** descreve a mudança em níveis de glicose em jejum com o passar do tempo para os mesmos pacientes descritos na **Fig. 2**.

[016] A **FIGURA 4** descreve a mudança observada em níveis de HbA<sub>1C</sub> em pacientes tratados com ácido bempedoico ou placebo, em 12 e 24 semanas, onde os pacientes têm um histórico médico de diabetes, são intolerantes à estatina e estão sendo tratados com baixas doses de estatina (estatina com dose muito baixa de 8 %).

[017] A **FIGURA 5** descreve a mudança em níveis de glicose em jejum com o passar do tempo para os mesmos pacientes descritos na **Fig. 4**.

[018] A **FIGURA 6** descreve a mudança observada em níveis de HbA<sub>1C</sub> em pacientes intolerantes à estatina tratados com ácido bempedoico ou placebo por 12 semanas, onde os pacientes estão em

um nível de fundo de ezemetibe, têm um histórico médico de diabetes e onde 31 % dos pacientes estão tomando doses baixas ou muito baixas de estatina.

[019] A **FIGURA 7** descreve a mudança no nível de glicose em jejum com o passar do tempo para os mesmos pacientes descritos na **Fig. 6**.

[020] A **FIGURA 8** descreve níveis de glicose em jejum em pacientes com um histórico médico de diabetes, onde os pacientes estão tomando estatina de alta intensidade MTD (38,6 %) ou nenhuma estatina (28 %) e em que os pacientes são tratados por 12 semanas com (1) ácido bempedoico + ezetimiba (linha de topo; N=48; (2) ácido bempedoico sozinho (linha intermediária; N=57); (3) ezetimiba sozinho (linha de fundo; N=57); ou (4) placebo (linha intermediária; N=24).

## **DESCRIÇÃO DETALHADA**

### **Vantagens e utilidade**

[021] Brevemente e como descrito em mais detalhe abaixo, descritos aqui são composições, métodos de fabricar as referidas composições e métodos para tratar diabetes ou reduzir o risco de diabetes usando qualquer um de ETC-1002, ezetimiba e qualquer uma de estatinas ou uma combinação de qualquer um de ETC-1002, ezetimiba e uma estatina. As vantagens para esta abordagem são numerosas e incluem, mas não são limitadas a, redução aumentada de níveis de colesterol e lipoproteína de baixa densidade em pacientes tratados com as combinações de dose fixa de ETC-1002, ezetimiba e qualquer uma ou mais das estatinas quando comparado aos níveis observados quando pacientes são tratados com ETC-1002 ou ezetimiba ou estatinas sozinhos. Embora as estatinas sejam a base de prevenção e tratamento de doença cardiovascular, elas podem produzir efeitos colaterais indesejados em muitos pacientes. Tais efeitos colaterais incluem, mas não são limitados a, concentrações aumentadas de

enzimas hepáticas, problemas musculares, um risco aumentado de diabetes e piora de diabetes existente. Sintomas musculares associados à estatina também são um problema clínico importante porque a descontinuação de estatina em pacientes hipercolesterolêmicos aumenta o risco cardiovascular. Consequentemente, existe uma necessidade significativa de terapias com estatina para pacientes que exibem intolerância à estatina relacionada a músculo.

### **Definições**

[022] Os termos usados nas reivindicações e relatório descritivo são definidos como apresentado abaixo a menos que de outro modo especificado.

[023] Os termos usados nas reivindicações e relatório descritivo são definidos como apresentado abaixo a menos que de outro modo especificado. Além disso, se qualquer termo ou símbolo usado aqui não for definido como apresentado abaixo, ele deve ter seu significado habitual na técnica.

[024] Como usado aqui e nas reivindicações anexas, artigos no singular tal como "um", "uma" e "o", "a" e referents similares no contexto de descrever os elementos (especialmente no contexto das reivindicações seguintes) devem ser interpretados para abranger tanto o singular quanto o plural, a menos que de outro modo indicado aqui ou claramente contradito pelo contexto. A recitação de faixas de valores aqui são meramente intencionadas a servir como um método abreviado de se referir individualmente a cada valor separado que cai dentro da faixa, incluindo os limites superiores e inferiores da faixa, a menos que de outro modo indicado aqui e cada valor separado é incorporado no relatório descritivo como se ele fosse individualmente relatado aqui. Todos os métodos descritos aqui podem ser realizados em qualquer ordem adequada a menos que de outro modo indicado aqui ou de outro

modo claramente contradito pelo contexto. O uso de quaisquer e todos exemplos ou linguagem exemplar (por exemplo, "tal como") fornecidos aqui, é intencionado meramente a melhor esclarecer as modalidades e não apresenta uma limitação sobre o escopo das reivindicações a menos que de outro modo estabelecido. Nenhuma linguagem no relatório descritivo deve ser interpretada como indicando qualquer elemento não reivindicado como essencial.

[025] Geralmente, referência a um certo elemento tal como hidrogênio ou H destina-se a incluir todos os isótopos deste elemento. Por exemplo, se um grupo R for definido como incluindo hidrogênio ou H, ele também inclui deutério e trítio. Compostos compreendendo radioisótopos tais como trítio,  $C^{14}$ ,  $P^{32}$  e  $S^{35}$  estão assim dentro do escopo da presente tecnologia. Procedimentos para inserir tais rótulos nos compostos da presente tecnologia estarão prontamente evidentes àqueles técnicos no assunto com base na descrição aqui.

[026] O termo "melhora" se refere a qualquer resultado terapêuticamente benéfico no tratamento de um estado de doença, por exemplo, um estado de doença inflamatória, incluindo diminuição na severidade ou progressão, remissão ou cura da mesma. Em algumas modalidades, "melhora" inclui profilaxia de um estado de doença.

[027] O termo "diabetes" se refere a diabetes mellitus, incluindo diabetes Tipo I, diabetes Tipo 2 e condições pré-diabéticas.

[028] O termo "doenças cardiovasculares" se refere a doenças do coração e sistema circulatório. Estas doenças são frequentemente associadas com dislipoproteinemias e/ou dislipidemias. Doenças cardiovasculares que as composições da presente invenção são úteis para prevenção ou tratamento incluem mas não são limitadas a arteriosclerose; aterosclerose; acidente vascular cerebral; isquemia; disfunções endoteliais, particularmente aquelas disfunções que afetam a elasticidade do vaso sanguíneo; doença vascular periférica; doença

coronariana; infarto do miocárdio; infarto cerebral e restenose.

[029] O termo "dislipidemias" se refere a transtornos que levam a ou são manifestados por níveis aberrantes de lipídeos circulantes. À medida que níveis de lipídeos no sangue são muito altos, as composições da invenção são administradas a um paciente para restaurar os níveis normais. Níveis normais de lipídeos são relatados em tratados médicos conhecidos àqueles técnicos no assunto. Por exemplo, níveis sanguíneos recomendados de LDL, HDL, triglicerídeos livres e outros parâmetros referindo-se ao metabolismo de lipídeos podem ser encontrados nos sítios da Internet da American Heart Association e aqueles do National Cholesterol Education Program of the National Heart, Lung and Blood Institute. Correntemente, o nível recomendado de colesterol HDL no sangue é acima de 35 mg/dL; o nível recomendado de colesterol LDL no sangue é abaixo de 130 mg/dL; a razão recomendada de colesterol LDL:HDL no sangue é abaixo de 5:1, idealmente 3,5:1; e o nível recomendado de triglicerídeos livres no sangue é menos do que 200 mg/dL.

[030] O termo "síndrome metabólica" se refere a um agrupamento de condições — pressão sanguínea aumentada, alto teor de açúcar no sangue, gordura corporal em excesso em torno da cintura e níveis de colesterol ou triglicerídeo anormais — que ocorrem juntas, aumentando nosso risco de doença cardíaca, acidente vascular cerebral e diabetes. Estas condições são a co-ocorrência de vários fatores de risco cardiovasculares conhecidos, incluindo resistência à insulina, obesidade, dislipidemia aterogênica e hipertensão.

[031] O termo "esteatose hepática não alcoólica (NAFLD)" se refere a uma condição em que gordura em excesso é armazenada em nosso fígado. Este acúmulo de gordura não é causado por uso intenso de álcool. Esteatose hepática não alcoólica (NAFLD) é caracterizada ou diagnosticada pela presença de gordura no fígado (esteatose hepática)

em imagiologia ou em histologia do fígado depois da exclusão das causas secundárias de acúmulo de gordura no fígado (por exemplo, consumo significativo de álcool, certas medicações e outras condições médicas). NAFLD é categorizada ainda histologicamente em esteatose hepática não alcoólica (NAFL) e esteato-hepatite não alcoólica (NASH).

[032] O termo "esteatose hepática simples ou esteatose hepática não alcoólica (NAFL)" se refere a uma forma de NAFLD em que se tem gordura no fígado mas pouca ou nenhuma inflamação ou dano celular hepático. NAFL é caracterizada com esteatose hepática sem nenhuma evidência de lesão hepatocelular na forma de balonamento de hepatócitos.

[033] O termo "esteato-hepatite não alcoólica (NASH)" se refere a uma forma de NAFLD em que se tem hepatite — inflamação do fígado — e dano celular hepático, além de gordura no fígado. Inflamação e dano celular hepático pode causar fibrose ou escoriação, do fígado. NASH é caracterizada com a presença de esteatose hepática e inflamação com lesão de hepatócitos (balonamento) com ou sem fibrose.

[034] O termo "intolerante à estatina" se refere à ocorrência de sintomas adversos percebidos pelo paciente como inaceitáveis (por exemplo, sintomas musculares relacionados), e/ou anormalidades laboratoriais sugerindo risco indevido (por exemplo, atividade enzimática hepática sérica), que são atribuídas à terapia com estatina e leva à sua descontinuação.

[035] O termo "indivíduo" se refere a qualquer mamífero incluindo seres humanos e assim inclui mamíferos tais como aqueles animais de interesse veterinário e de pesquisa que são incluídos, mas não são limitados a: símios, gado, cavalos, cães, gatos e roedores. O termo "indivíduo" é permutável com o termo "paciente."

[036] O termo "mamífero" como usado aqui inclui tanto seres

humanos quanto mamíferos não humanos, por exemplo, primatas não humanos, caninos, felinos, murinos, bovinos, equinos e porcinos.

[037] O termo "administrando" ou "administração" de um fármaco e/ou terapia a um indivíduo (e equivalentes gramaticais desta frase) se refere tanto à administração direta quanto indireta, que pode ser administração a um indivíduo por um profissional médico, auto-administração, e/ou administração indireta, que pode ser a ação de prescrever ou induzir alguém a prescrever um fármaco e/ou terapia a um indivíduo.

[038] O termo "tratando" ou "tratamento de" um transtorno ou doença se refere a tomar medidas para aliviar os sintomas do transtorno ou doença ou de outro modo obter alguns resultados benéficos ou desejados para um indivíduo, incluindo resultados clínicos. Quaisquer resultados clínicos benéficos ou desejados podem incluir, mas não são limitados a, alívio ou melhora de um ou mais sintomas de câncer ou sobrevivência condicional e redução da carga tumoral ou volume tumoral; diminuição da extensão da doença; retardo ou desaceleração da progressão tumoral ou progressão da doença; melhora, palição ou estabilização do tumor e/ou do estado de doença; ou outros resultados benéficos.

[039] O termo "*in vitro*" se refere a processos que ocorrem em uma célula viva que cresce separada de um organismo vivo, por exemplo, que cresce em cultura de tecido.

[040] O termo "*in vivo*" se refere a processos que ocorrem em um organismo vivo.

[041] O termo "mamífero" como usado aqui inclui tanto humanos quanto não humanos e incluem mas não são limitados a humanos, primatas não humanos, caninos, felinos, murinos, bovinos, equinos e porcinos.

[042] O termo "quantidade suficiente" significa uma quantidade

suficiente para produzir um efeito desejado, por exemplo, uma quantidade suficiente para modular a agregação da proteína em uma célula.

[043] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" é uma quantidade que é eficaz para melhorar um sintoma de uma doença. Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode, em algumas modalidades, ser uma "quantidade profilaticamente eficaz" visto que a profilaxia pode ser considerada terapia.

[044] Os compostos da presente tecnologia podem existir como solvatos, especialmente hidratos. Hidratos podem se formar durante a fabricação dos compostos ou composições compreendendo os compostos ou hidratos podem se formar com o passar do tempo devido à natureza higroscópica dos compostos. Os compostos da presente tecnologia também podem existir como solvatos orgânicos, incluindo solvatos de DMF, éter e álcool entre outros. A identificação e a preparação de qualquer solvato particular está dentro da habilidade do técnico no assunto de química medicinal ou orgânica sintética.

[045] "Indivíduo" se refere a um organismo mamífero tratado usando um composto da presente invenção. O "indivíduo" pode ser um humano ou organismo mamífero não humano.

[046] "Tautômero" se refere a formas alternadas de um composto que difere na posição de um próton, tal como tautômeros de enol-ceto e imina-enamina ou as formas tautoméricas de grupos heteroarila contendo um átomo no anel ligado tanto a uma porção NH no anel quanto a uma porção =N no anel tais como pirazóis, imidazóis, benzimidazóis, triazóis e tetrazóis.

[047] "Tratando" ou "tratamento" de uma doença ou transtorno em um indivíduo se refere a 1) impedir que a doença ou transtorno ocorram em um indivíduo que é predisposto ou não exhibe ainda sintomas da doença ou transtorno; 2) inibir a doença ou transtorno ou parar seu

desenvolvimento; ou 3) melhorar ou aliviar a causa da regressão da doença ou transtorno.

[048] Como usado aqui, os termos "prevenir", "prevenindo", "prevenção", "tratamento profilático" e semelhantes se referem a reduzir a probabilidade de desenvolver uma doença, transtorno ou condição em um indivíduo, que não tem, mas está em risco de ou suscetível ao desenvolvimento de uma doença, transtorno ou condição. Assim, em algumas modalidades, um agente pode ser administrado profilaticamente para prevenir o início de uma doença, transtorno ou condição ou para prevenir a recorrência de uma doença, transtorno ou condição.

[049] Para os propósitos deste relatório descritivo e reivindicações anexas, o termo "cerca de", quando se referindo a um valor pode ser significado para abranger variações de, em alguns aspectos,  $\pm 100\%$  em alguns aspectos  $\pm 50\%$ , em alguns aspectos  $\pm 20\%$ , em alguns aspectos  $\pm 10\%$ , em alguns aspectos  $\pm 5\%$ , em alguns aspectos  $\pm 1\%$ , em alguns aspectos  $\pm 0,5\%$  e em alguns aspectos  $\pm 0,1\%$  a partir da quantidade específica, visto que tais variações são apropriadas para realizar os métodos descritos ou utilizar as composições descritas.

[050] É entendido que em todos os grupos substituídos definidos acima, polímeros obtidos definindo substituintes com outros substituintes para si próprios (por exemplo, arila substituído tendo um grupo arila substituído como um substituinte que é por si só substituído com um grupo arila substituído, etc.) não são intencionados para inclusão aqui. Em tais casos, o número máximo de tais substituintes é três. Isto quer dizer que cada uma das definições acima é restringida por uma limitação de que cada grupo funcional é substituído (em uma a três posições) e que quaisquer e todos estes grupos substituintes podem ser substituídos mais uma vez (em uma a três posições).

[051] É entendido que as definições acima não são intencionadas

a incluir padrões de substituição não permissíveis (por exemplo, metila substituído com 3 grupos fluoro). Tais padrões de substituição não permissíveis são bem conhecidos ao técnico.

[052] Por todo este pedido, o texto se refere a várias modalidades dos presentes compostos, composições e métodos. As várias modalidades descritas são significadas a fornecer uma variedade de exemplos ilustrativos e não devem ser interpretadas como descrições de espécies alternativas. Preferivelmente, deve ser observado que as descrições de várias modalidades fornecidas aqui podem ser de escopo sobreposto. As modalidades discutidas aqui são meramente

### **Lista de Abreviações e Definições dos Termos**

[053] As abreviações e termos técnicos seguintes são usados neste protocolo de estudo.

**Tabela 1: Abreviações e Termos técnicos**

<b>Abreviação ou Termo técnico</b>	<b>Explicação</b>
ACL	Trifosfato de adenosina-citrato liase
ACS	Acil-CoA sintetase
ADR	Reação adversa ao fármaco
AE	Evento adverso
ALB	Albumina
ALK-P	Fosfatase alcalina
ALT	Aminotransferase alcalina
ANCOVA	Análise de Covariância
apoA1	Apolipoproteína A1
apoB	Apolipoproteína B
aPTT	Tempo de tromboplastina parcial ativado
ASCVD	Doença cardiovascular aterosclerótica
AST	Aspartato aminotransferase
ATP	Trifosfato de adenosina
AUC	Área sob a curva concentração-tempo
AUC <sub>0 - 24</sub>	Área sob a curva durante 24 horas
AUC <sub>last</sub>	Área sob a concentração plasmática-perfil de tempo do tempo zero ao tempo da última concentração quantificável

<b>Abreviação ou Termo técnico</b>	<b>Explicação</b>
BA	Ácido bempedoico
BLQ	Abaixo do limite de quantificação
IMC	Índice de massa corporal
BP	Pressão sanguínea
BUN	Nitrogênio de ureia sanguínea
C <sub>24</sub>	Concentração na amostra coletada 24 horas pós-dose ou antes da dose seguinte
Ca	Cálcio
C <sub>avg</sub>	Concentração plasmática média durante o intervalo de dosagem
CFR	Código das Regulações Federais
CHD	Doença coronariana
CI	Intervalo de confiança
CK	Creatina cinase
Cl	Cloreto
CL/F	Depuração oral aparente
C <sub>max</sub>	Concentração plasmática máxima observada
C <sub>min</sub>	Concentração plasmática mínima
CMV	Citomegalovírus
CoA	Acetil-coenzima A
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
CrCL	Depuração de creatinina
CRF	Forma de relato do caso
CT	Tomografia computadorizada
CYP	Citocromo P450
DBP	Pressão sanguínea diastólica
ECG	Eletrocardiograma
eCRF	Forma eletrônica de relato do caso
EMA	European Medicines Agency
eGFR	Taxa de filtração glomerular estimada
EOS	Final do estudo
ETC-1002	Ácido bempedoico
EZE	Ezetimiba
FAS	Ajuste de análise total
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FDC	Combinação de dose fixa

<b>Abreviação ou Termo técnico</b>	<b>Explicação</b>
FPFV	Primeiro paciente primeira visita
FSH	Hormônio folículo estimulante
GCP	Boa prática clínica
GI	Gastrointestinal
HbA <sub>1c</sub>	Hemoglobina Glicosilada, Tipo A <sub>1c</sub>
HBsAg	Antígeno de superfície de Hepatite B
Hct	Hematócrito
HCV	Vírus da Hepatite C
HDL-C	Colesterol de lipoproteína de alta densidade
HeFH	Hipercolesterolemia familiar heterozigótica
Hgb	Hemoglobina
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HMG-CoA	3-hidróxi-3-metilglutaril coenzima A
HR	Frequência cardíaca
hs-CRP	Proteína C-reativa de alta sensibilidade
IB	Investigator's Brochure
ICD	Consentimento informado
ICH	International Conference on Harmonisation
IEC	Independent Ethics Committee
IMP	Investigational Medicinal Product
IND	Investigational New Drug Application
INR	Razão normalizada internacional
IRB	Institutional Review Board
ITT	Intenção para tratar
IUD	Dispositivo intrauterino
IWRS	Sistema de resposta em rede interativo
IVRS	Sistema de resposta por voz interativo
K	Potássio
LDH	Lactato desidrogenase
LDL-C	Colesterol de lipoproteína de baixa densidade
LDLR	Receptor de LDL
LFT	Teste de função do fígado
LOCF	Última observação realizada
LPLV	Último paciente última visita
LSM	Médias dos quadrados mínimos

<b>Abreviação ou Termo técnico</b>	<b>Explicação</b>
MCH	Hemoglobina corpuscular média
MCHC	Concentração da hemoglobina corpuscular média
MCV	Volume corpuscular médio
MDRD	Modificação da dieta na doença renal
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MED ID	Identificação da medicação
mITT	Intenção para tratar modificada
Na	Sódio
NLA	National Lipid Association
NOAEL	Nenhum nível de efeito adverso observado
não-HDL-C	Colesterol de lipoproteína de densidade não alta
OLA	Atorvastatina de rótulo aberto
PBO	Placebo
PCSK9	Proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9
PD	Farmacodinâmica
PE	Exame físico
PK	Farmacocinética
PPAS	Ajuste de análise por protocolo
PT	Tempo de protrombina
QD	Uma vez ao dia
RBC	Eritrócito
SAE	Evento adverso grave
SAP	Statistical Analysis Plan
SBP	Pressão sanguínea sistólica
SE	Erro padrão
SP	População de segurança
$t_{1/2}$	Meia-vida de eliminação terminal
T2B	Diabetes Tipo 2
T2DM	Diabetes mellitus tipo 2
TB	Bilirrubina total
TC	Colesterol total
TEAE	Evento adverso emergente ao tratamento
TG	Triglicerídeos
$t_{max}$	Tempo da concentração plasmática máxima observada

<b>Abreviação ou Termo técnico</b>	<b>Explicação</b>
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
TQT	QT/QTc completo
ULN	Limite superior do normal
USA	United States of America
WBC	Leucócito

### **Terapia**

[054] Descrito aqui é um método compreendendo administrar uma combinação de dose fixa de qualquer uma de uma dose fixa de ETC-1002 ou um análogo do mesmo, uma dose fixa de ezetimiba ou um análogo do mesmo e uma dose fixa de uma ou mais estatinas ou um análogo das mesmas a um indivíduo em necessidade do mesmo, opcionalmente em que ETC-1002 é administrado em uma dose fixa de cerca de 180 mg ou em uma dose fixa de cerca de 120 mg, ezetimiba é administrado em uma dose fixa de cerca de 10 mg e cada uma de uma ou mais estatinas é administrada em uma dose fixa de cerca de 2 a cerca de 80 mg.

[055] Em alguns aspectos, o método diminui o nível de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) no indivíduo abaixo daquele de um indivíduo de controle que recebe um placebo.

[056] Em alguns aspectos, o método compreende administrar uma combinação de qualquer uma de uma dose fixa de ETC-1002 de cerca de 120 mg, uma dose fixa de ETC-1002 de cerca de 180 mg, uma dose fixa de ezetimiba de cerca de 10 mg ou uma dose fixa de cada uma de uma ou mais estatinas entre cerca de 2 a cerca de 80 mg e opcionalmente em que o método trata ou reduz o risco de diabetes no indivíduo.

[057] Em alguns aspectos, ETC-1002 é administrado em uma dose fixa de cerca de 120 mg ou em uma dose fixa de cerca de 180 mg, ezetimiba é administrado em uma dose fixa de cerca de 10 mg e estatina

é administrada em uma dose fixa entre 5 e 80 mg.

[058] Em alguns aspectos, o indivíduo tem hipercolesterolemia e em que o método compreende ainda tratar hipercolesterolemia.

[059] Em alguns aspectos, o método trata ou reduz o risco de doença cardiovascular no indivíduo.

[060] Em alguns aspectos, o método trata ou reduz diabetes no indivíduo.

[061] Em alguns aspectos, o método trata ou reduz a probabilidade de desenvolver diabetes de início recente no indivíduo.

[062] Em alguns aspectos, o método reduz o nível de HbA<sub>1C</sub> em pacientes que recebem terapia crônica com estatina.

[063] Em alguns aspectos, o método reduz o nível de HbA<sub>1C</sub> em pacientes com condições diabéticas existentes.

[064] Em alguns aspectos, o método reduz o nível de HbA<sub>1C</sub> em pacientes com diabetes Tipo 2.

[065] Em alguns aspectos, o método diminui o nível de colesterol no indivíduo abaixo daquele de um indivíduo de controle que recebe um placebo.

[066] Em alguns aspectos, o método diminui o nível de proteína C-reativa (hsCRP) no indivíduo abaixo daquele de um indivíduo de controle que recebe um placebo.

[067] Em alguns aspectos, o método diminui o nível de apolipoproteína B (ApoB) no indivíduo abaixo daquele de um indivíduo de controle que recebe um placebo.

[068] Em alguns aspectos, o método diminui o nível de lipoproteína de densidade não alta-colesterol no indivíduo abaixo daquele de um indivíduo de controle que recebe um placebo.

[069] Em alguns aspectos, o método diminui o nível de triglicerídeos no indivíduo abaixo daquele de um indivíduo de controle que recebe um placebo.

[070] Em alguns aspectos, o método diminui o número de partícula de LDL no indivíduo abaixo daquele de um indivíduo de controle que recebe um placebo.

[071] Em alguns aspectos, o nível de LDL-C é diminuído no indivíduo em pelo menos 30, 35, 40, 43, 45, 48 ou 50 % em relação ao valor de referência.

[072] Em alguns aspectos, o nível de não HDL-C é diminuído no indivíduo em pelo menos 30, 35, 37, 40, 42 ou 45 % em relação ao valor de referência.

[073] Em alguns aspectos, o nível de hsCRP é diminuído no indivíduo em pelo menos 20, 25, 26, 30, 35, 38 ou 40 % em relação ao valor de referência.

[074] Em alguns aspectos, o método melhora o controle glicêmico no indivíduo.

[075] Em alguns aspectos, ETC-1002, ezetimiba e estatina são todos administrados oralmente.

[076] Em alguns aspectos, ETC-1002, ezetimiba e estatina são todos administrados pelo menos uma vez ao dia.

[077] Em alguns aspectos, ETC-1002, ezetimiba e estatina são todos administrados pelo menos uma vez ao dia por pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12 semana(s).

[078] Em alguns aspectos, o indivíduo tem dislipidemia.

[079] Em alguns aspectos, o indivíduo tem hipercolesterolemia.

[080] Em alguns aspectos, o indivíduo é obeso, opcionalmente em que o IMC do indivíduo é 18 a 45 kg/m<sup>2</sup>.

[081] Em alguns aspectos, o indivíduo é tolerante à estatina.

[082] Em alguns aspectos, o indivíduo é intolerante à estatina.

[083] Em alguns aspectos, o indivíduo é incapaz de tolerar pelo menos duas estatinas incluindo uma estatina na dose mais baixa aprovada por FDA devido a sintomas musculares relacionados tais

como dor, dores contínuas, fraqueza ou cãibra que começaram ou aumentaram durante a terapia com estatina e resolveram quando a terapia com estatina foi descontinuada.

[084] Em alguns aspectos, o indivíduo tem um nível de LDL-C de valor de referência de 130 a 220 mg/dL.

[085] Em alguns aspectos, o indivíduo tem um nível de triglicerídeos de valor de referência de menos do que ou igual a 400 mg/dL.

[086] Em alguns aspectos, ETC-1002, ezetimiba e estatinas são administrados simultaneamente.

[087] Em alguns aspectos, ETC-1002, ezetimiba e estatinas são administrados separadamente.

[088] Também divulgada aqui é uma composição farmacêutica compreendendo ETC-1002, ezetimiba e estatinas, opcionalmente em que ETC-1002 está presente em uma dose fixa de 120 mg ou 180 mg, ezetimiba está presente em uma dose fixa de 10 mg e estatinas estão presentes em uma dose fixa entre 5 e 80 mg.

[089] Em alguns aspectos, a composição compreende ainda um veículo farmacêuticamente aceitável.

[090] Em alguns aspectos, a composição é formulada para liberação oral.

[091] Em alguns aspectos, a composição é formulada para administração uma vez ao dia.

[092] Em alguns aspectos, ETC-1002 é administrado em uma quantidade entre 5 e 500 mg. Em um outro aspecto, ETC-1002 é administrado em uma quantidade entre 10 e 450 mg. Em um outro aspecto, ETC-1002 é administrado em uma quantidade entre 15 e 400 mg. Em um outro aspecto, ETC-1002 é administrado em uma quantidade entre 20 e 350 mg. Em um outro aspecto, ETC-1002 é administrado em uma quantidade entre 25 e 325 mg. Em um outro

aspecto, ETC-1002 é administrado em uma quantidade entre 30 e 300 mg. Em um outro aspecto, ETC-1002 é administrado em uma quantidade entre 35 e 275 mg. Em um outro aspecto, ETC-1002 é administrado em uma quantidade entre 40 e 250 mg. Em um outro aspecto, ETC-1002 é administrado em uma quantidade entre 45 e 225 mg. Em um outro aspecto, ETC-1002 é administrado em uma quantidade entre 50 e 200 mg.

[093] Em alguns aspectos, a presente descrição leva em consideração a administração de ETC-1002, em que a dosagem é 40 mg/dia, 50 mg/dia, 60 mg/dia, 70 mg/dia, 80 mg/dia, 90 mg/dia, 100 mg/dia, 110 mg/dia, 120 mg/dia, 130 mg/dia, 140 mg/dia, 150 mg/dia, 160 mg/dia, 170 mg/dia, 180 mg/dia, 190 mg/dia, 200 mg/dia, 210 mg/dia, 220 mg/dia, 230 mg/dia, 240 mg/dia ou 250 mg/dia.

[094] Em alguns aspectos, a presente descrição leva em consideração a administração de ETC-1002, em que a dosagem é 45 a 55 mg/dia, 55 a 65 mg/dia, 65 a 75 mg/dia, 75 a 85 mg/dia, 85 a 95 mg/dia, 95 a 105 mg/dia, 105 a 115 mg/dia, 115 a 125 mg/dia, 125 a 135 mg/dia, 135 a 145 mg/dia, 145 a 155 mg/dia, 155 a 165 mg/dia, 165 a 175 mg/dia, 175 a 185 mg/dia, 185 a 195 mg/dia, 195 a 205 mg/dia, 205 a 215 mg/dia, 215 a 225 mg/dia, 225 a 235 mg/dia, 235 a 245 mg/dia ou 245 a 255 mg/dia.

[095] Em algumas modalidades, ezetimiba é administrado em uma quantidade entre 1 e 50 mg; em uma outra modalidade ezetimiba é administrado em uma quantidade entre 5 e 25 mg; em uma outra modalidade ezetimiba é administrado em uma quantidade entre 5 e 15 mg; em uma outra modalidade ezetimiba é administrado em uma quantidade entre 1 e 10 mg; em uma outra modalidade ezetimiba é administrado em uma quantidade entre 10 e 20 mg; em uma outra modalidade ezetimiba é administrado em uma quantidade entre 8 e 12 mg; em uma outra modalidade, ezetimiba é administrado em uma dose

of 10 mg. Dosagens são tipicamente administradas uma vez ao dia. Em algumas modalidades, dosagens podem ser administradas duas, três, quatro, cinco vezes ou mais por dia.

[096] Em alguns aspectos, o indivíduo tem hipercolesterolemia e em que o método compreende ainda tratar hipercolesterolemia.

[097] Em alguns aspectos, o método trata ou reduz o risco de doença cardiovascular no indivíduo.

[098] Em alguns aspectos, o método diminui o nível de colesterol no indivíduo abaixo daquele de um indivíduo de controle que recebe um placebo, uma dose fixa de cerca de 120 mg de ETC-1002, uma dose fixa de cerca de 180 mg de dose de ETC-1002 ou uma dose fixa de cerca de 2 a cerca de 80 mg de dose de cada uma de uma ou mais estatinas.

[099] Em alguns aspectos, o método dependentemente da dose reduz a apolipoproteína B em cerca de 10 % a cerca de 17 % ou mais, colesterol de lipoproteína de densidade não alta em cerca de 10 % a cerca de 17 % ou mais, colesterol total em cerca de 10 % a cerca de 15% ou mais e número de partícula de LDL em cerca de 10 % a cerca de 21 % ou mais.

[0100] Em alguns aspectos, LDL-C é diminuído no indivíduo até cerca de 24 % ou mais em relação ao valor de referência. Em alguns aspectos, não HDL-C é diminuído no indivíduo em pelo menos cerca de 30, cerca de 35, cerca de 37, cerca de 40, cerca de 42 ou cerca de 45% ou mais em relação ao valor de referência. Em alguns aspectos, hsCRP é diminuído no indivíduo em pelo menos cerca de 20, cerca de 25, cerca de 26, cerca de 30, cerca de 35, cerca de 38 ou cerca de 40% ou mais em relação ao valor de referência.

[0101] Em alguns aspectos, não-HDL-C é diminuído no indivíduo em pelo menos cerca de 30, cerca de 35, cerca de 40, cerca de 43, cerca de 45, cerca de 48 ou cerca de 50 % ou mais em relação ao valor

de referência. Em outro aspectos, HDL-C é diminuído no indivíduo em relação ao valor de referência.

[0102] Em alguns aspectos, o nível de HbA<sub>1c</sub> é diminuído no indivíduo em pelo menos cerca de 0,1 % ou 0,2 % ou 0,3 % ou 0,4 % ou 0,5 % ou 0,6 % ou 0,7 % ou 0,8 % ou 0,9 % ou 1,0 % ou 1,5 % ou 1,7 % ou 1,9 % ou 2,0 % ou 2,5 % ou 3,0 % ou 3,5 % ou 4,0 % quando comparado a indivíduo que não recebe a terapia ou que recebe o placebo.

[0103] Em alguns aspectos, a probabilidade de diabetes de início recente é diminuída no indivíduo em cerca de 1 % ou cerca de 2 % ou cerca de 3 % ou cerca de 4 % ou cerca de 5 % ou cerca de 10 % ou cerca de 15 % ou cerca de 20 % ou cerca de 25 % ou cerca de 30 % ou cerca de 40 % ou cerca de 50 % ou cerca de 60 % quando comparado ao indivíduo que não recebe a terapia ou que recebe o placebo.

[0104] Em alguns aspectos, ETC-1002, ezetimiba e estatinas são todos administrados oralmente.

[0105] Em alguns aspectos, ETC-1002, ezetimiba e uma ou mais de estatinas são todos administrados pelo menos uma vez ao dia.

[0106] Em alguns aspectos, ETC-1002, ezetimiba e uma ou mais de estatinas são todos administrados pelo menos uma vez ao dia por pelo menos cerca de 1, cerca de 2, cerca de 3, cerca de 4, cerca de 5, cerca de 6, cerca de 7, cerca de 8, cerca de 9, cerca de 10, cerca de 11 ou cerca de 12 semana(s). Em alguns aspectos relacionados, a administração de um ou mais de ETC-1002, ezetimiba e pelo menos uma estatina ocorre menos do que pelo menos uma vez ao dia, por exemplo, uma vez a cada dois dias ou uma vez por semana.

[0107] Em alguns aspectos, o indivíduo experiencia um evento adverso quando recebendo uma ou mais estatinas na dose mais baixa aprovada por FDA, os referidos eventos adversos sendo selecionados a partir do grupo consistindo em dor relacionada ao músculo, dores

contínuas, fraqueza e câibra. Os inventores observaram que tais eventos adversos relacionados ao músculo que começaram ou aumentaram durante a terapia com estatina podem ser significativamente diminuídos ou ainda resolvidos quando tratamento com terapia com ETC-1002 complementar à terapia com estatina foi utilizado.

[0108] Em alguns aspectos, o indivíduo tem um nível de LDL-C de valor de referência de cerca de 115 a 220 mg/dL.

[0109] Em alguns aspectos, o indivíduo tem um nível de triglicerídeos de valor de referência de menos do que ou igual a cerca de 400 mg/dL.

[0110] Em alguns aspectos, a administração de uma combinação de ácido bempedoico e ezetimiba a pacientes tanto com diabetes Tipo 2 quanto com hipercolesterolemia resultou em um ou mais do seguinte: redução em níveis de LDL-C em até 40 por cento comparado a placebo; redução em níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP), um importante marcador de inflamação associado com doença cardiovascular, em até 25 por cento ( $p < 0,001$ ); uma diferença média em hemoglobina A1c (HbA1c) de 0,03 por cento comparado a placebo; nenhuma mudança em eventos adversos (AEs) globais comparável a placebo; nenhum aumento em AEs relacionados a músculo, eventos adversos graves, descontinuações devido a AEs ou elevações em testes de função do fígado (LFTs); níveis de LDL-C mais baixos a  $< 70$  mg/dl; redução de níveis de LDL-C em  $> 50$  por cento.

[0111] Também divulgado aqui é um método de tratar doença cardiovascular ou reduzir o risco de doença cardiovascular em um indivíduo, compreendendo administrar uma combinação de dose fixa de uma dose fixa de ETC-1002 ou um análogo do mesmo, uma dose fixa de ezetimiba ou um análogo do mesmo e uma dose fixa de uma ou mais estatinas ou um análogo das mesmas a um indivíduo em necessidade

do mesmo, opcionalmente em que ETC-1002 é administrado em uma dose fixa de cerca de 120 mg ou em uma dose fixa de cerca de 180 mg, ezetimiba é administrado em uma dose fixa de cerca de 10 mg e cada uma de uma ou mais estatinas é administrada em uma dose fixa entre cerca de 2 a cerca de 80 mg, opcionalmente em que o método diminui o nível de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) no indivíduo abaixo daquele de um indivíduo de controle que recebe um placebo.

[0112] Em alguns aspectos, o método diminui o nível de apolipoproteína B (ApoB) no indivíduo abaixo daquele de um indivíduo de controle que recebe um placebo, uma dose fixa de cerca de 120 mg de ETC-1002, uma dose fixa de cerca de 180 mg de ETC-1002, uma dose fixa de cerca de 10 mg de ezetimiba ou uma dose fixa de cerca de 2 a cerca de 80 mg de dose para cada uma de uma ou mais estatinas.

[0113] Em alguns aspectos, o método diminui o nível de apolipoproteína A1 (ApoA1) no indivíduo abaixo daquele de um indivíduo de controle que recebe um placebo, uma dose fixa de cerca de 120 mg de ETC-1002, uma dose fixa de cerca de 180 mg de ETC-1002, uma dose fixa de cerca de 10 mg de ezetimiba ou uma dose fixa de cerca de 2 a cerca de 80 mg de dose para cada uma de uma ou mais estatinas.

[0114] Em alguns aspectos, o método não muda o nível de ApoA1 no indivíduo comparado àquele de um indivíduo de controle que recebe um placebo, uma dose fixa de cerca de 120 mg de ETC-1002, uma dose fixa de cerca de 180 mg de ETC-1002, uma dose fixa de cerca de 10 mg de ezetimiba ou uma dose fixa de cerca de 2 a cerca de 80 mg de dose para cada uma de uma ou mais estatinas.

[0115] Em alguns aspectos, o método diminui a razão de ApoB para ApoA1 no indivíduo acima daquela de um indivíduo de controle que recebe um placebo, uma dose fixa de cerca de 120 mg de ETC-1002,

uma dose fixa de cerca de 180 mg de ETC-1002, uma dose fixa de cerca de 10 mg de ezetimiba ou uma dose fixa de cerca de 2 a cerca de 80 mg de dose para cada uma de uma ou mais estatinas.

[0116] Em alguns aspectos, o método diminui o número de AEs relacionados a fármaco em pelo menos cerca de 25 %, em cerca de 35%, em cerca de 45 % ou em cerca de 50 % ou mais.

[0117] Em alguns aspectos, o método diminui o número de AEs relacionados a músculo em pelo menos cerca de 50 %, em cerca de 65%, em cerca de 75 % ou em cerca de 85 % ou mais.

[0118] Em alguns aspectos, o método divulgado aqui reduz significativamente o risco de um evento cardiovascular em um indivíduo. Em alguns aspectos este risco é reduzido em até cerca de 35 % ou mais.

[0119] Em alguns aspectos, os métodos aqui levam em consideração tratar doença cardiovascular e/ou reduzir o risco de doença cardiovascular em um indivíduo compreendendo administrar uma quantidade de uma composição compreendendo ETC-1002 que é rapidamente absorvida tendo uma  $T_{max}$  em menos do que cerca de 4 horas.

[0120] Em alguns aspectos, os métodos aqui levam em consideração tratar doença cardiovascular e/ou reduzir o risco de doença cardiovascular em um indivíduo compreendendo administrar uma quantidade de uma composição compreendendo ETC-1002 que não prolonga QTc ou QT/QTc (estudo de TQT). Em um aspecto, a terapia complementar com ETC-1002 não afeta a frequência cardíaca do indivíduo e os intervalos de PR e QRS.

[0121] Em alguns aspectos, os métodos aqui levam em consideração tratar doença cardiovascular e/ou reduzir o risco de doença cardiovascular em um indivíduo compreendendo administrar uma quantidade de uma composição compreendendo ETC-1002 cuja

exposição sistêmica,  $AUC_{\tau,ss}$ , ocorre com  $t_{1/2}$  de aproximadamente cerca de 15 a cerca de 27 horas.

[0122] Em alguns aspectos, os métodos aqui levam em consideração tratar doença cardiovascular e/ou reduzir o risco de doença cardiovascular em um indivíduo compreendendo administrar uma quantidade de uma composição compreendendo ETC-1002 como terapia complementar à terapia com estatina que fornece medidas de exposição AUC e/ou  $C_{max}$  indicando que os 2 regimes não têm nenhuma interação medicamentosa apreciável. Em uma modalidade, nem medidas de exposição de uma ou mais estatinas nem de ETC-1002 estão fora de valores seguros como estabelecido por intervalos de confiança.

[0123] Em um aspecto, a composição inclui uma ou mais estatinas como definido pelas dosagens fixas de atorvastatina (10 mg ou 20 mg), sinvastatina (5 mg, 10 mg ou 20 mg), rosuvastatina (5 mg ou 10 mg), e/ou pravastatina (10 mg, 20 mg ou 40 mg). Em um outro aspecto, o método inclui uma ou mais estatinas como definido pelas dosagens fixas de atorvastatina (10 mg ou 20 mg), sinvastatina (5 mg, 10 mg ou 20 mg), rosuvastatina (5 mg ou 10 mg), e/ou pravastatina (10 mg, 20 mg ou 40 mg). Ainda em um outro aspecto, qualquer combinação de atorvastatina (10 mg ou 20 mg), sinvastatina (5 mg, 10 mg ou 20 mg), rosuvastatina (5 mg ou 10 mg), e/ou pravastatina (10 mg, 20 mg ou 40 mg) pode ser usada em qualquer modalidade ou aspecto descritos aqui.

[0124] Em um aspecto, a composição inclui uma ou mais estatinas como definido pelas dosagens fixas da Tabela 2 abaixo:

Tabela 2.

<b>Estatinas de intensidade alta</b>	<b>de</b>	<b>Estatinas de intensidade moderada</b>	<b>de</b>	<b>Estatinas de intensidade baixa</b>	<b>de</b>
• Atorvastatin a 40 a 80 mg		• Atorvastatin a 10 a 20 mg		• Sinvastatina 10 mg	
• Rosuvastatina 20 a 40 mg		• Rosuvastatina 5 a 10 mg		• Pravastatina 10 a 20 mg	

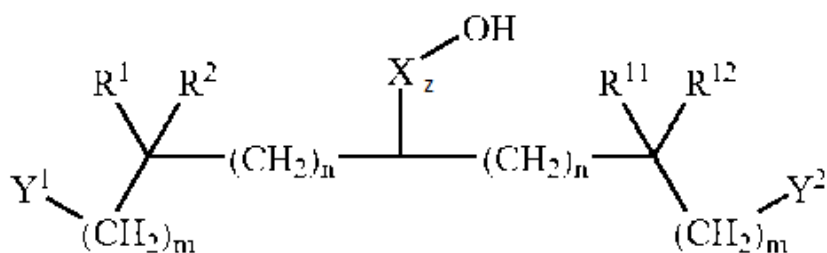
Estatinas de intensidade alta	Estatinas de intensidade moderada	Estatinas de intensidade baixa
• Sinvastatin a 80 mg <sup>‡</sup>	• Sinvastatin a 20 a 40 mg	• Lovastatin a 20 mg
	• Pravastatin a 40 a 80 mg	• Fluvastatina 20 a 40 mg
	• Lovastatina 40 mg	• Pitavastatina 1 mg
	• Fluvastatin a XL 80 mg	
	• Fluvastatin a 40 mg duas vezes ao dia	
	• Pitavastatin a 2 a 4 mg	

### **Compostos**

[0125] Combinações de uma ou mais estatinas e ETC-1002 são descritas aqui. Em um aspecto, uma ou mais ou todas as estatinas são produtos naturais isolados de uma fonte natural tal como os fungos *Penicillium* e *Aspergillus*. Em um outro aspecto, uma ou mais ou todas as estatinas são sintéticas, significando que elas são fabricadas avançando-se o material de partida petroquímico por intermédio de síntese orgânica ao composto de estatina desejado.

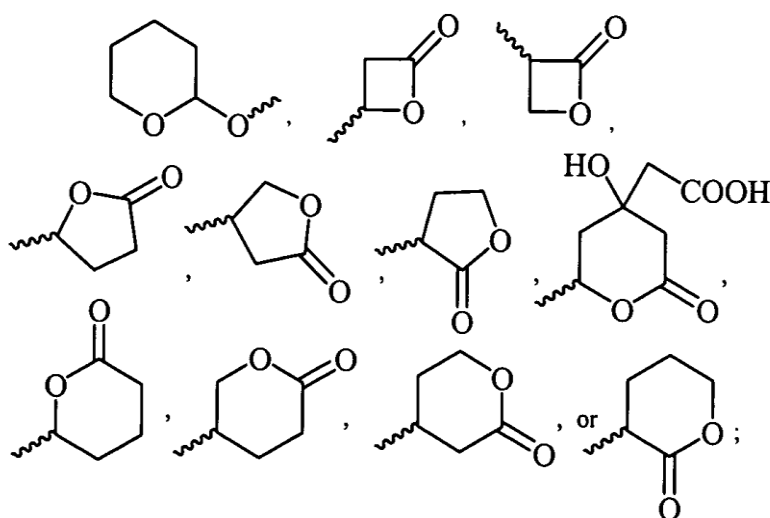
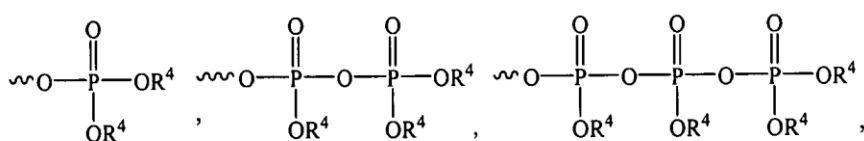
[0126] A Fórmula I abaixo mostra ETC-1002 e análogos de ETC-1002.

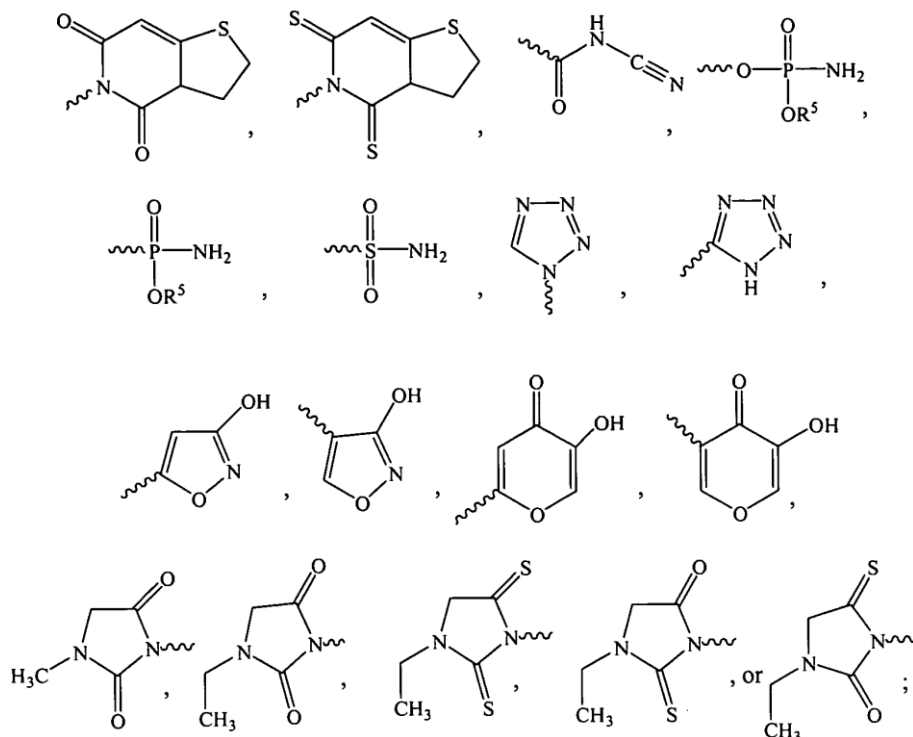
Fórmula I:



em que (a) cada ocorrência de m é independentemente um número inteiro variando de 0 a 5; (b) cada ocorrência de n é independentemente um número inteiro variando de 3 a 7; (c) X é (CH<sub>2</sub>) ou Ph, em que z é

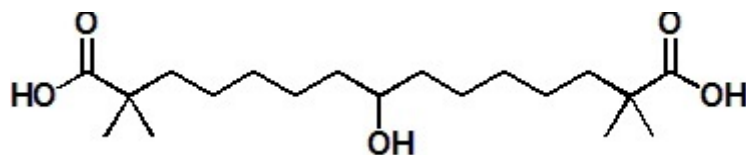
um número inteiro de 0 a 4 e Ph é um grupo fenila 1,2-, 1,3- ou 1,4-substituído; (d) cada ocorrência de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> é independentemente H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquenila, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquinila, fenila ou benzila, em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> não são todos simultaneamente H; e (e) cada ocorrência de Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> é independentemente (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, OH, COOH, COOR<sup>3</sup>, SO<sub>3</sub>H,





em que: (i)  $Y^1$  e  $Y^2$  não são todos simultaneamente ( $C_1-C_6$ )alquila; (ii)  $R^3$  é ( $C_1-C_6$ )alquila, ( $C_2-C_6$ )alquenila, ( $C_2-C_6$ )alquinila, fenila ou benzila e é não substituído ou substituído com um ou mais grupos halo, OH, ( $C_1-C_6$ )alcóxi ou fenila, (iii) cada ocorrência de  $R^4$  é independentemente H, ( $C_1-C_6$ )alquila, ( $C_2-C_6$ )alquenila ou ( $C_2-C_6$ )alquinila e é não substituído ou substituído com um ou dois grupos halo, OH,  $C_1-C_6$ , alcóxi ou fenila; e (iv) cada ocorrência de  $R^5$  é independentemente H, ( $C_1-C_6$ )alquila, ( $C_2-C_6$ )alquenila ou ( $C_2-C_6$ )alquinila.

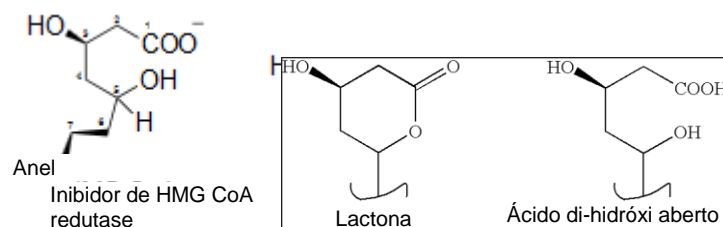
Estrutura de ETC-1002:



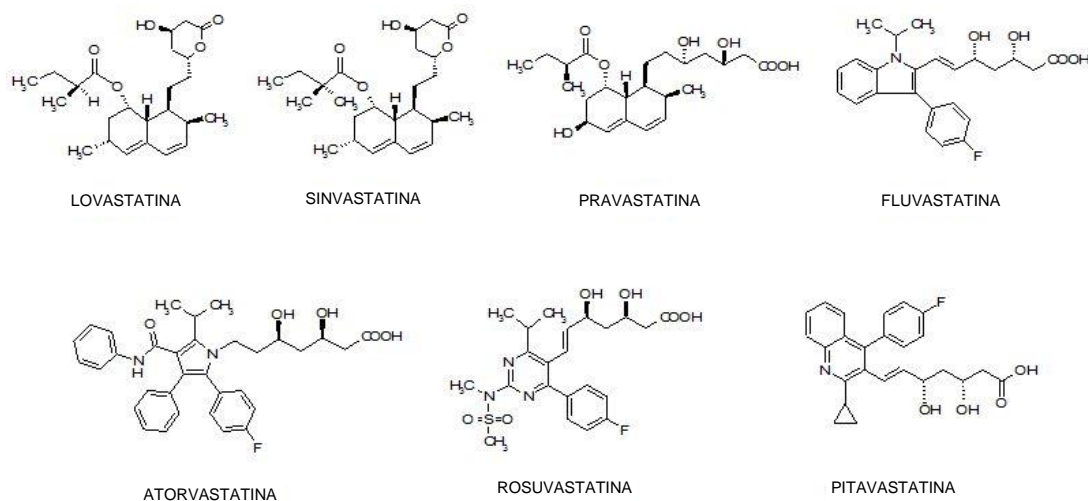
[0127] ETC-1002 pode ser referido como ácido 8-hidróxi-2,2,14,14 tetrametilpentadecanodioico.

[0128] Os compostos de estatina inibem a atividade enzimática de HMGR no fígado. Em termos de estrutura, todos os compostos de

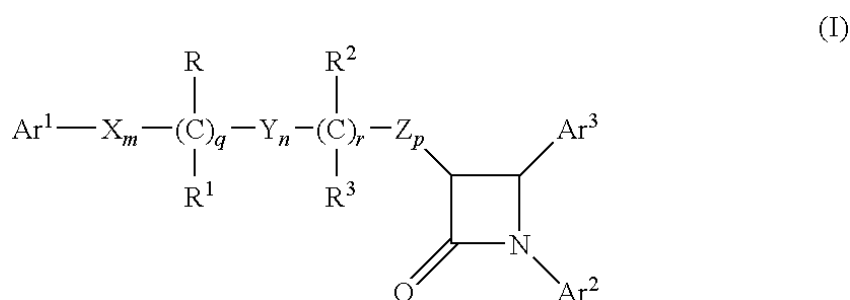
estatina possuem um grupo ácido dihidroxieptanoico ou lactona do mesmo e um sistema de anel substituído (mostrado abaixo).



[0129] Entretanto, estatinas diferem com respeito à estrutura de anel substituído. Algumas estatinas têm uma estrutura de anel de decalina substituído enquanto outras têm sistemas de anel de arila e heteroarila substituídos. A estrutura de compostos de estatina exemplares é mostrada abaixo, entretanto, esta lista não é de modo algum limitante.



[0130] É conhecido que quaisquer e todos os análogos de ETC-1002 de acordo com a Fórmula I podem ser usados em qualquer um dos métodos e/ou composições ou formulações descritos aqui. É conhecido ainda que quaisquer e todos os análogos de estatinas de acordo com a descrição acima podem ser usados em qualquer um dos métodos e/ou composições ou formulações descritos aqui, a Fórmula (II) abaixo mostra Ezetimiba e análogos de Ezetimiba:

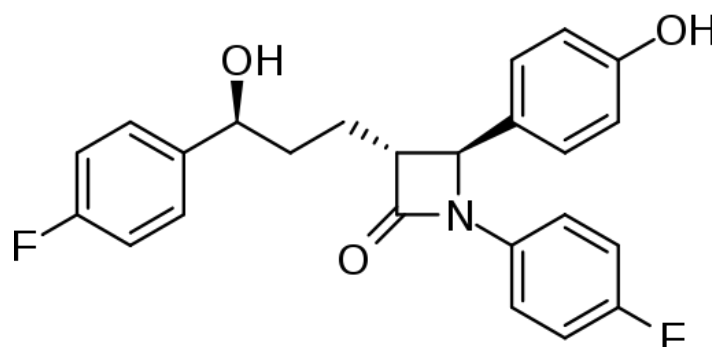


em que na Fórmula (II) acima ou um sal do mesmo, em que: Ar<sup>1</sup> e Ar<sup>2</sup> são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em arila e arila R<sup>4</sup>-substituído; Ar<sup>3</sup> é arila ou arila R<sup>5</sup>-substituído; X, Y e Z são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em —CH<sub>2</sub>—, —CH(alquila inferior)— e —C(dialquila inferior)—; R e R<sup>2</sup> são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em —OR<sup>6</sup>, —O(CO)R<sup>6</sup>, —O(CO)OR<sup>9</sup> e —O(CO)NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>; R<sup>1</sup> e R<sup>3</sup> são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior e arila; q é 0 ou 1; r é 0 ou 1; m, n e p são independentemente selecionados a partir de 0, 1, 2, 3 ou 4; contanto que pelo menos um de q e r seja 1 e a soma de m, n, p, q e r seja 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e contanto que quando p for 0 e r é 1, a soma de m, q e n é 1, 2, 3, 4 ou 5; R<sup>4</sup> é 1 a 5 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em alquila inferior, —OR<sup>6</sup>, —O(CO)R<sup>6</sup>, —O(CO)OR<sup>9</sup>, —O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub> OR<sup>6</sup>, —O(CO)NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>, —NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, —NR<sup>6</sup> (CO)R<sup>7</sup>, —NR<sup>6</sup> (CO)OR<sup>9</sup>, —NR<sup>6</sup> (CO)NR<sup>7</sup> R<sup>8</sup>, —NR<sup>6</sup> SO<sub>2</sub> R<sup>9</sup>, —COOR<sup>6</sup>, —CONR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>, —COR<sup>6</sup>, —SO<sub>2</sub> NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>, S(O)<sub>0-2</sub> R<sup>9</sup>, —O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>—COOR<sup>6</sup>, —O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub> CONR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>, —(alquilenos inferior)COOR<sup>6</sup>, —CH=CH—COOR<sup>6</sup>, —CF<sub>3</sub>, —CN, —NO<sub>2</sub> e halogênio; R<sup>5</sup> é 1 a 5 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em —OR<sup>6</sup>, —O(CO)R<sup>6</sup>, —O(CO)OR<sup>9</sup>, —O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub> OR<sup>6</sup>, —O(CO)NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>, —NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>, —NR<sup>6</sup> (CO)R<sup>7</sup>, —NR<sup>6</sup> (CO)OR<sup>9</sup>, —NR<sup>6</sup> (CO)NR<sup>7</sup> R<sup>8</sup>, —NR<sup>6</sup> SO<sub>2</sub> R<sup>9</sup>, —COOR<sup>6</sup>, —CONR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>, —COR<sup>6</sup>, —SO<sub>2</sub> NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>, S(O)<sub>0-2</sub> R<sup>9</sup>, —O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>—COOR<sup>6</sup>, —O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub> CONR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>, —(alquilenos inferior)COOR<sup>6</sup> e —CH=CH—COOR<sup>6</sup>; R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são

independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior, arila e alquila inferior substituído por arila; e R<sup>9</sup> é alquila inferior, arila ou alquila inferior substituído por arila.

[0131] Ezetimiba pode ser referido como 1-(4-fluorofenil)-3(R)-[3(S)-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4(S)-[4-(fenilmetóxi)fenil]-2-azetidina; ou (3*R*,4*S*)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4-(4-hidroxifenil)azetidina-2-ona.

[0132] A estrutura de Ezetimiba é:



[0133] É conhecido que quaisquer e todos os análogos de ETC-1002 de acordo com a Fórmula I podem ser usados em qualquer um dos métodos e/ou composições ou formulações descritos aqui. É conhecido ainda que quaisquer e todos os análogos de ETC-1002 de acordo com a Fórmula II podem ser usados em qualquer um dos métodos e/ou composições ou formulações descritos aqui.

#### **Síntese de ETC-1002, Ezetimiba e Estatinas**

[0134] ETC-1002 e o processo de síntese de ETC-1002 são descritos na Patente dos EUA publicada Nº 7.335.799. Os detalhes deste processo podem ser encontrados na Publicação de Patente dos EUA publicada Nº US2005-0043278 A1, nos parágrafos [0247] a [0343] do relatório descritivo, cada um dos quais é aqui incorporado a título de referência.

[0135] Ezetimiba e o processo de síntese de Ezetimiba são descritos na Patente dos EUA publicada Nº 5.631.365. Os detalhes deste processo podem ser encontrados no relatório descritivo,

começando na página 4 coluna direita, linha 43 através da página 11 coluna direita, linha 65, cada um dos quais é aqui incorporado a título de referência.

[0136] A síntese de estatinas é conhecida na técnica. Em uma descrição estratégica e geral, a síntese de estatinas é divulgada no documento WO2005047276A2 que é aqui incorporado a título de referência. Qualquer outras modificações sintéticas para estatinas (ou análogos de ETC-1002 para esta matéria), que podem incluir sistemas de anel únicos ou alternativos, estão dentro do alcance do técnico. Por exemplo, o técnico será capaz de usar textos de referência sintéticos para incorporar os sistemas de anel de arila substituído, heteroarila e decalina únicos ou desejados no composto de estatina final. Tais referências incluem, mas não são limitadas a: as Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5, and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5<sup>th</sup> Edition, 2001), e Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), T. W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999.

### **Métodos de uso**

[0137] A presente invenção fornece métodos para o tratamento ou prevenção de uma doença cardiovascular, compreendendo administrar a um indivíduo doses fixas de compostos ou uma composição compreendendo compostos da invenção e um veículo farmacologicamente aceitável. Como usado aqui, o termo "doenças cardiovasculares" se refere a doenças do coração e sistema circulatório. Estas doenças são frequentemente associadas com dislipoproteinemias e/ou dislipidemias. Doenças cardiovasculares que as composições da

presente invenção são úteis para prevenção ou tratamento incluem mas não são limitadas a arteriosclerose; aterosclerose; acidente vascular cerebral; isquemia; disfunções endoteliais, em particular aquelas disfunções que afetam a elasticidade do vaso sanguíneo; doença vascular periférica; doença coronariana; infarto do miocárdio; infarto cerebral e restenose.

[0138] A presente invenção fornece métodos para o tratamento ou prevenção de uma dislipidemia compreendendo administrar a um indivíduo doses fixas de compostos ou uma composição compreendendo compostos da invenção e um veículo farmacologicamente aceitável. Como usado aqui, o termo "dislipidemias" se refere a transtornos que levam a ou são manifestados por níveis aberrantes de lipídeos circulantes. À medida que níveis de lipídeos no sangue são muito altos, as composições da invenção são administradas a um paciente para restaurar os níveis normais. Níveis normais de lipídeos são relatados em tratados médicos conhecidos àqueles técnicos no assunto. Por exemplo, níveis sanguíneos recomendados de LDL, HDL, triglicerídeos livres e outros parâmetros referindo-se ao metabolismo de lipídeos podem ser encontrados no sítio da Internet da American Heart Association e aquele do National Cholesterol Education Program of the National Heart, Lung and Blood Institute ([http://www.americanheart.org/cholesterol-/about\\_level.html](http://www.americanheart.org/cholesterol-/about_level.html) e [http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/chol/hb-c\\_what.html](http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/chol/hb-c_what.html), respectivamente). Atualmente, o nível recomendado de colesterol HDL no sangue é acima de cerca de 35 mg/dL; o nível recomendado de colesterol LDL no sangue é abaixo de cerca de 130 mg/dL; a razão recomendada de colesterol LDL:HDL no sangue é abaixo de cerca de 5:1, idealmente cerca de 3,5:1; e o nível recomendado de triglicerídeos livres no sangue é menos do que cerca de 200 mg/dL.

[0139] Dislipidemias que as composições da presente invenção são

úteis para prevenção ou tratamento incluem mas não são limitadas a hiperlipidemia e níveis sanguíneos baixos de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL). Em certas modalidades, a hiperlipidemia para prevenção ou tratamento pelos compostos da presente invenção é hipercolesterolemia familiar; hiperlipidemia familiar combinada; níveis ou atividade de lipoproteína lipase reduzidos ou deficientes, incluindo reduções ou deficiências resultantes de mutações de lipoproteína lipase; hipertrigliceridemia; hipercolesterolemia; níveis sanguíneos altos de corpos de ureia (por exemplo, ácido .beta.-OH butírico); níveis sanguíneos altos de colesterol Lp(a); níveis sanguíneos altos de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL); níveis sanguíneos altos de colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e níveis sanguíneos altos de ácidos graxos não esterificados.

[0140] A presente invenção fornece métodos para alterar o metabolismo de lipídeos em um paciente, por exemplo, reduzindo LDL no sangue de um paciente, aumentando a razão de HDL para LDL no sangue de um paciente e inibindo a síntese de ácido graxo saponificado e/ou não saponificado, os referidos métodos compreendendo administrar ao paciente um composto ou uma composição compreendendo um composto da invenção em uma quantidade eficaz para altar o metabolismo de lipídeos.

[0141] A presente invenção fornece métodos de reduzir o nível de HbA<sub>1C</sub> em indivíduos que estão recebendo terapia crônica com estatina.

[0142] A presente invenção fornece métodos de reduzir o nível de HbA<sub>1C</sub> em indivíduos que são diabéticos.

[0143] A presente invenção fornece ainda métodos de reduzir HbA<sub>1C</sub> em indivíduos que estão em risco de desenvolver diabetes de início recente.

[0144] Em alguns aspectos, o nível de HbA<sub>1C</sub> é diminuído no indivíduo em pelo menos cerca de 0,1 % ou 0,2 % ou 0,3 % ou 0,4 %

ou 0,5 % ou 0,6 % ou 0,7 % ou 0,8 % ou 0,9 % ou 1,0 % ou 1,5 % ou 1,7 % ou 1,9 % ou 2,0 % ou 2,5 % ou 3,0 % ou 3,5 % ou 4,0 % quando comparado ao indivíduo que não recebe a terapia ou que recebe o placebo.

[0145] Em alguns aspectos, a probabilidade de diabetes de início recente é diminuída no indivíduo em cerca de 1 % ou cerca de 2 % ou cerca de 3 % ou cerca de 4 % ou cerca de 5 % ou cerca de 10 % ou cerca de 15 % ou cerca de 20 % ou cerca de 25 % ou cerca de 30 % ou cerca de 40 % ou cerca de 50 % ou cerca de 60 % quando comparado ao indivíduo que não recebe a terapia ou que recebe o placebo.

### **Composições farmacêuticas**

[0146] Métodos para o tratamento de doenças cardiovasculares também são abrangidos pela presente invenção. Os referidos métodos da invenção incluem administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma ou mais estatinas, ETC-1002 e ezetimiba. A combinação de dose fixa de qualquer um de uma ou mais estatinas, ETC-1002 e ezetimiba pode ser formulada em composições farmacêuticas. A combinação de dose fixa de ETC-1002 e ezetimiba também pode ser formulada em composições farmacêuticas. Estas composições compreendem um excipiente, portador, tampão, estabilizador farmacêuticamente aceitável ou outros materiais bem conhecidos àqueles técnicos no assunto. Tais materiais não devem ser tóxicos e não devem interferir com a eficácia do ingrediente ativo. A natureza precisa do portador ou outro material pode depender da via de administração, por exemplo, as vias oral, intravenosa, cutânea ou subcutânea, nasal, intramuscular, intraperitoneal.

[0147] Composições farmacêuticas para administração oral podem estar na forma de comprimido, cápsula, pílula, pó ou líquido. Um comprimido ou pílula pode incluir um portador sólido tal como gelatina ou um adjuvante. Composições farmacêuticas líquidas geralmente

incluem um portador líquido tal como água, petróleo, óleos animais ou vegetais, óleo mineral ou óleo sintético. Solução salina fisiológica, dextrose ou outra solução de sacarídeo ou glicóis tais como etileno glicol, propileno glicol ou polietilenoglicol podem ser incluídos.

[0148] Em um aspecto, composições farmacêuticas da presente invenção são criadas a partir de um ou mais dos compostos descritos aqui e estão na forma de uma pílula.

[0149] Em um outro aspecto, fornecido aqui é um método para reduzir o colesterol ou os marcadores associados descritos aqui (HDL-C, ApoA1, etc.) ou para o tratamento ou prevenção de uma doença cardiovascular ou dislipoproteinemias e/ou dislipidemias, compreendendo administrar a um indivíduo uma composição farmacêutica na forma de uma pílula compreendendo ETC-1002 em uma dose fixa de cerca de 120 mg ou cerca de 180 mg, uma dose fixa de cerca de 2 a cerca de 80 mg de dose de cada uma de uma ou mais estatinas e uma dose fixa de cerca de 10 mg de ezetimiba.

[0150] Para injeção intravenosa, cutânea ou subcutânea ou injeção no sítio de afecção, o ingrediente ativo estará na forma de uma solução aquosa parenteralmente aceitável que é isenta de pirógeno e tem pH, isotonicidade e estabilidade adequados. Aqueles técnicos no assunto são bem capazes de preparar soluções adequadas usando, por exemplo, veículos isotônicos tais como Injeção de Cloreto de Sódio, Injeção de Ringer, Injeção de Ringer com Lactato. Conservantes, estabilizadores, tampões, antioxidantes e/ou outros aditivos podem ser incluídos, conforme necessário.

[0151] Se uma molécula pequena ou outro composto farmacêuticamente útil de acordo com a presente invenção que deve ser fornecido a um indivíduo, a administração é preferivelmente em uma "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade profilaticamente eficaz" (como o caso pode ser, embora profilaxia possa ser considerada

terapia), isto sendo suficiente para mostrar benefício ao indivíduo. A quantidade real administrada e a taxa e o curso de tempo de administração, dependerão da natureza e severidade da doença de agregação proteica sendo tratada. A prescrição do tratamento está dentro da responsabilidade dos profissionais gerais e outros médicos e tipicamente leva em conta o transtorno a ser tratado, a condição do paciente individual, o sítio de liberação, o método de administração e outros fatores conhecidos aos profissionais. Exemplos das técnicas e protocolos mencionados acima podem ser encontrados em Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition, Osol, A. (ed), 1980.

[0152] Uma composição pode ser administrada sozinha ou em combinação com outros tratamentos, simultânea ou sequencialmente dependendo da condição a ser tratada.

[0153] Em um aspecto a presente descrição leva em consideração um método de tratar doença cardiovascular ou reduzir o risco de doença cardiovascular em um indivíduo, compreendendo administrar uma dose fixa de ETC-1002 ou um análogo do mesmo, uma dose fixa de uma ou mais estatinas ou um análogo das mesmas e uma dose fixa de ezetimiba a um indivíduo em necessidade do mesmo, opcionalmente em que ETC-1002 é administrado em uma dose fixa de cerca de 120 mg ou em uma dose fixa de cerca de 180 mg, cada uma de uma ou mais estatinas é administrada em uma dose fixa entre cerca de 20 mg a cerca de 80 mg e ezetimiba é administrado em uma dose fixa de cerca de 10 mg e opcionalmente em que o método trata ou reduz o risco de diabetes no indivíduo.

[0154] Em um aspecto a presente descrição leva em consideração um método em que o nível de colesterol total e não-HDL-C no indivíduo é abaixo daquele de um indivíduo de controle que recebe placebo, uma dose fixa de cerca de 120 mg de ETC-1002, uma dose fixa de cerca de 180 mg de ETC-1002, uma dose fixa de cerca de 10 mg de ezetimiba

ou uma dose fixa de cerca de 2 a cerca de 80 mg de dose para cada uma de uma ou mais estatinas.

[0155] Em um aspecto a presente descrição leva em consideração um método em que o nível de lipoproteína de baixa densidade (LDL) no indivíduo é abaixo daquele de um indivíduo de controle que recebe placebo, uma dose fixa de cerca de 120 mg de ETC-1002, uma dose fixa de cerca de 180 mg de dose de ETC-1002, uma dose fixa de cerca de 10 mg de ezetimiba ou uma dose fixa de cerca de 2 a cerca de 80 mg de dose para cada uma de uma ou mais estatinas.

[0156] Em um aspecto a presente descrição leva em consideração um método em que o número de partículas de LDL no indivíduo é abaixo daquele de um indivíduo de controle que recebe placebo, uma dose fixa de cerca de 120 mg de ETC-1002, uma dose fixa de cerca de 180 mg de ETC-1002, uma dose fixa de cerca de 10 mg de ezetimiba ou uma dose fixa de cerca de 2 a cerca de 80 mg de dose para cada uma de uma ou mais estatinas.

[0157] Em um aspecto a presente descrição leva em consideração um método em que o nível de apolipoproteína B (ApoB) no indivíduo é menor do que aquele de um indivíduo de controle que recebe placebo, uma dose fixa de cerca de 120 mg de ETC-1002, uma dose fixa de cerca de 180 mg de ETC-1002, uma dose fixa de cerca de 10 mg de ezetimiba ou uma dose fixa de cerca de 2 a cerca de 80 mg para cada uma de uma ou mais estatinas.

[0158] Em um aspecto a presente descrição leva em consideração um método em que o nível de apolipoproteína A-1 (ApoA1) no indivíduo é menor do que aquele de um indivíduo de controle que recebe placebo, uma dose fixa de cerca de 120 mg de ETC-1002, uma dose fixa de cerca de 180 mg de ETC-1002, uma dose fixa de cerca de 10 mg de ezetimiba ou uma dose fixa de cerca de 2 a cerca de 80 mg para cada uma de uma ou mais estatinas.

[0159] Em um aspecto a presente descrição leva em consideração um método em que a razão de apolipoproteína B (ApoB) para apolipoproteína A-1 (ApoA1) no indivíduo é abaixo daquele de um indivíduo de controle que recebe placebo, uma dose fixa de cerca de 120 mg de ETC-1002, uma dose fixa de cerca de 180 mg de ETC-1002, uma dose fixa de cerca de 10 mg de ezetimiba ou uma dose fixa de cerca de 2 a cerca de 80 mg para cada uma de uma ou mais estatinas.

[0160] Em um aspecto as presentes invenções levam em consideração um método em que o nível de HbA<sub>1C</sub> no indivíduo é abaixo daquele de um indivíduo de controle que recebe placebo, uma dose fixa de cerca de 120 mg de ETC-1002, uma dose fixa de cerca de 180 mg de ETC-1002, uma dose fixa de cerca de 10 mg de ezetimiba ou uma dose fixa de cerca de 2 a cerca de 80 mg para cada uma de uma ou mais estatinas.

[0161] Em um aspecto a presente descrição leva em consideração um método em que o indivíduo tem hipercolesterolemia.

[0162] Em um aspecto, a presente descrição leva em consideração um método em que o indivíduo tem diabetes.

[0163] Em um aspecto, a presente descrição leva em consideração um método em que o indivíduo tem diabetes Tipo 2.

[0164] Em um aspecto, a presente descrição leva em consideração um método em que o indivíduo tem fatores de risco de desenvolver diabetes de início recente.

[0165] Em um aspecto a presente descrição leva em consideração um método em que o indivíduo é humano.

[0166] Em um aspecto a presente descrição leva em consideração uma composição terapêutica compreendendo uma quantidade terapêutica de uma dose fixa de ETC-1002, ezetimiba e uma dose fixa para cada uma de uma ou mais estatinas.

### **Fundamentos sobre ETC-1002**

**Mecanismo de ação**

[0167] ETC-1002 é um inibidor de molécula pequena de trifosfato de adenosina (ATP)-citrato liase (ACL), uma enzima a montante da hidroximetil glutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase (alvo molecular de estatinas) na via de biossíntese de colesterol. ETC-1002 pode mediar a inibição competitiva de ACL. A inibição de ACL diminui a síntese de colesterol no fígado levando à expressão de LDLR aumentada e à depuração de partícula de LDL do sangue. Portanto, a inibição de ACL por ETC-1002 é por intermédio da mesma via como a inibição de HMG-CoA redutase por estatinas.

[0168] Uma característica de diferenciação importante de ETC-1002 é que, diferente das estatinas, ele não inibe a síntese do colesterol no músculo esquelético. Portanto, não espera-se que ETC-1002 cause os efeitos adversos associado com a inibição da via de biossíntese de colesterol no músculo esquelético.

[0169] Nos Exemplos descritos aqui, a menos que de outro modo estabelecido, a dose diária de ácido bempedoico (180 mg ou 120 mg) é tomada como um comprimido individual ou em combinação com EZE no comprimido de combinação de dose fixa (FDC) representa a dose que está sendo avaliada nos testes de monoterapia de Fase 3 e terapia de combinação de ácido bempedoico em indivíduos com hipercolesterolemia. A dose diária de EZE (10 mg) tomada como um comprimido individual ou em combinação com BA nos comprimidos de FDC representa a dose terapêutica recomendada para este fármaco. Detalhes adicionais sobre estes testes aparecem abaixo.

**Critérios de inclusão do indivíduo**

[0170] O indivíduo deve estar disposto a fornecer consentimento informado por escrito antes que quaisquer procedimentos específicos do estudo sejam realizados.

[0171] O indivíduo deve ser da idade de 18 a 75 anos ou ser de

maior de idade com base na lei regional, seja qual for o mais velho.

[0172] O indivíduo deve ter um histórico de T2D por 6 meses ou mais; e deve estar tomando correntemente medicação estável para diabetes por 3 meses ou mais com HbA1C entre 7 % e 10 % na Visita S1.

[0173] O indivíduo deve ter um nível calculado em jejum de LDL-C >70 mg/dL na Visita S1.

[0174] O indivíduo deve ter um nível calculado em jejum de LDL-C entre 100 e 220 mg/dL na Visita S3 depois da eliminação de todo LMT.

[0175] O indivíduo deve estar clinicamente estável e adequado a passar por eliminação de todos os fármacos de redução de LDL-C- e suplementos nutricionais por 17 semanas (com potencial para extensão de 1 semana se avaliações repetidas descritas no protocolo forem necessárias) com base na avaliação do investigador.

[0176] O indivíduo pode ser homem ou mulher. Mulheres não devem estar grávidas (ou planejando a ficarem grávidas dentro de 30 dias depois da última dose de IMP) ou ser lactantes e devem ser:

a. Naturalmente pós-menopáusicas, definido como  $\geq 1$  ano sem menstruações e:

i.  $\geq 55$  anos de idade, ou

ii.  $< 55$  anos de idade com um nível de hormônio folículo estimulante (FSH)  $\geq 40,0$  IU/L;

b. Cirurgicamente estéreis por histerectomia, ooforectomia bilateral, e/ou laqueadura tubária; ou

c. Dispostas a usar 1 método aceitável de controle de natalidade se de potencial para engravidar a menos que o indivíduo concorde em seguir a definição de verdadeira abstinência. O requisito mínimo para o uso de anticoncepcionais aceitáveis é a partir do momento da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (CIF), durante o período do estudo, e por pelo menos 30 dias após a

última dose de ME. Os métodos aceitáveis de controle de natalidade incluem:

- i. colocação de um dispositivo intrauterino (DIU) com ou sem hormônios,
- ii. uso estabelecido de método contraceptivo oral, implantado, tópico ou injetável ou hormonal associado à inibição da ovulação,
- iii. métodos de barreira, incluindo preservativo ou capuz oclusivo com espuma espermicida ou gel espermicida,
- iv. parceiro masculino vasectomizado que é o único parceiro do indivíduo, ou
- v. abstinência verdadeira quando está de acordo com o estilo de vida preferido e usual do indivíduo. Abstinência periódica (por exemplo, calendário, ovulação, sintomas, métodos pós-ovulação), declaração de abstinência durante um ensaio e retirada não são métodos aceitáveis de contracepção.

#### **Critérios de exclusão do indivíduo**

[0177] O indivíduo tem um índice de massa corporal (IMC)  $>40$  kg/m<sup>2</sup>.

[0178] O indivíduo tem um histórico de doença cardiovascular documentada clinicamente significativa incluindo, mas não limitada infarto do miocárdio, angina pectoris severa ou instável, angioplastia coronariana, enxerto de bypass de artéria coronária, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, evento cerebrovascular, doença da artéria carótida sintomática ou doença arterial periférica sintomática, hipertensão descontrolada, definida como pressão sanguínea sistólica média  $\geq 160$  mmHg e/ou pressão sanguínea diastólica  $\geq 100$  mmHg depois de ficar sentado em repouso por 5 minutos, uma arritmia que requer intervenção médica, aneurisma aórtico abdominal ou torácico.

[0179] O indivíduo tem um histórico de diabetes Tipo 1.

[0180] O indivíduo tem um nível de TG em jejum >400 mg/dL na Visita S3.

[0181] O indivíduo tem hipotireoidismo descontrolado, incluindo um valor para hormônios estimulantes da tireoide (TSH) >1,5 vezes o limite superior do normal.

[0182] O indivíduo tem doença ou disfunção hepática, incluindo sorologia positiva para antígeno de superfície de hepatite B (HBsAg) e/ou anticorpos contra vírus da hepatite C (HCV-AB) na Semana -1 (Visita S2/Dia 7) ou valor de alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) séricas  $\geq 2 \times$  ULN e/ou valor de bilirrubina total sérica (TB)  $\geq 2 \times$  ULN. Se o valor de TB sérico for  $\geq 1,2 \times$  ULN, uma bilirrubina indireta de reflexo (não conjugada) será obtida e, se compatível com doença de Gilbert ou se o indivíduo tem um histórico de doença de Gilbert, o indivíduo pode ser inscrito no estudo.

[0183] O indivíduo tem disfunção renal ou glomerulonefrite, incluindo uma taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (como determinado pelo laboratório central usando a fórmula de Modificação de Dieta em Doença Renal [MDRD]).

[0184] O indivíduo tem condições gastrointestinais ou passou por procedimentos (incluindo cirurgia para perda de peso; por exemplo, Lap-Band, bypass gástrico) que pode afetar a absorção do fármaco.

[0185] O indivíduo tem transtornos hematológicos ou de coagulação ou um nível de hemoglobina (Hgb) <10,0 g/dL.

[0186] O indivíduo teve uma malignidade ativa, incluindo aquelas que requerem cirurgia, quimioterapia, e/ou radiação, nos últimos 5 anos. Carcinoma não metastático de células basais ou escamosas da pele e carcinoma cervical *in situ* são permitidos.

[0187] O indivíduo tem um valor de creatina cinase (CK) sérica não explicado (isto é, não associado com trauma recente ou atividade fisicamente extenuante) >3  $\times$  ULN em qualquer momento antes da

randomização. Indivíduos com uma elevação explicada na CK sérica devem ter valor de CK sérica de repetição única  $\leq 3 \times$  ULN antes da randomização.

[0188] O indivíduo tem um histórico de abuso de fármacos ou álcool dentro dos últimos 2 anos ou relata consumo atual de  $>14$  bebidas alcoólicas/semana, usa qualquer fármaco ilícita ou tem um histórico de abuso de anfetamina ou derivados ou abuso de cocaína. Indivíduos que estão usando derivados de anfetamina prescritos e que estão sob o cuidado de médico podem ser inscritos depois da avaliação pelo investigador.

[0189] O indivíduo doou sangue, passou por múltiplas coletas de sangue em um estudo clínico, experienciou trauma maior, recebeu uma transfusão de sangue ou passou por cirurgia, com ou sem perda de sangue, dentro de 30 dias antes da randomização.

[0190] O indivíduo usou quaisquer fármacos experimentais ou investigacionais dentro de 30 dias antes da triagem e por todo o teste.

[0191] O indivíduo participou previamente em um estudo clínico de BA.

[0192] O indivíduo experienciou histórico de intolerância a EZE.

[0193] O indivíduo usou fármacos e/ou suplementos nutricionais proibidos dentro de 5 semanas antes da Visita T1 (a menos que de outro modo especificado) ou planeja usar qualquer um dos fármacos e/ou suplementos nutricionais proibidos durante o estudo, incluindo mas não limitados a estatinas, fibratos (incluindo fenofibrato), niacina e derivados, sequestrantes de ácido biliar, ezetimiba (fornecido pelo estudo é permitido), aferese, mipomerseno ou lomitapida (6 meses antes da Visita S1), inibidores de proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) (4 meses antes da Visita S1, exceto RNA interferente pequeno de PCSK9 (siRNA), que são proibidos se usados em qualquer momento no passado), inibidores de proteína de

transferência de éster colesterílico (CETP) (12 meses antes da Visita S1);], produtos contendo extrato de arroz com levedura vermelha, ácidos graxos ômega 3 e derivados tais como Lovaza® e óleo de peixe de venda livre (OTC).

### **Sumário de Risco/Benefício**

[0194] Até agora, os dados não clínicos e clínicos indicam que ETC-1002 tem um perfil de risco/benefício favorável. A capacidade de ETC-1002 de obter respostas de redução de LDL-C clinicamente significativas enquanto demonstrando um perfil de tolerabilidade favorável em uma variedade de populações de pacientes suporta o desenvolvimento contínuo de ETC-1002, um inibidor de ACL oral.

### **Exemplos**

[0195] Abaixo são exemplos de modalidades específicas para realizar a presente invenção. Os exemplos são oferecidos para propósitos ilustrativos apenas e não são intencionados a limitar o escopo da presente invenção de modo algum. Esforços foram feitos para garantir a precisão com respeito aos números usados (por exemplo, quantidades, temperaturas, etc.), mas algum erro e desvio experimentais deve, certamente, ser permitido.

[0196] Pacientes com diabetes foram identificados principalmente através de histórico médico e/ou resultados laboratoriais de valor de referência. Nenhuma restrição de entrada foi imposta sobre estes pacientes com a exceção de terem um HbA1c < 10 % durante a triagem. O uso de medicações concomitantes de fundo relacionadas o tratamento de diabetes foi capturado no início do estudo. Mudanças em todas as medicações concomitantes foram rastreadas durante a fase de tratamento. Nenhuma restrição foi imposta sobre mudanças nas medicações para diabetes (dose de parada, início ou mudança) durante o teste.

**Exemplo 1: Ácido bempedoico reduz o risco de diabetes em**

**pacientes que recebem terapia com estatina de alta intensidade**

[0197] 2230 pacientes no total estavam recebendo estatina de MTD de fundo (alta intensidade de 50%) por 52 semanas. Destes, 637 pacientes (28,6%) tinham um histórico médico de diabetes. Pacientes foram tratados com ácido bempedoico ou placebo. Os níveis de HbA1c de valor de referência para pacientes que recebem ácido bempedoico foi 6,85% e os níveis de HbA1c de valor de referência para pacientes que recebem placebo foi 6,89 %. Os níveis de glicose em jejum de valor de referência para pacientes que recebem ácido bempedoico foi 131,4 mg/dl. Os níveis de glicose em jejum de valor de referência para pacientes que recebem placebo foi 130,6 mg/dl. Mudanças em níveis de HbA1c foram medidas na semana 12 e semana 52 e mudanças em níveis de glicose em jejum foram medidas nas semanas 4, 8, 12, 24 e 36 e 52. Os dados são apresentados na **Fig. 2** e **Fig. 3** e demonstram que ácido bempedoico reduz a incidência de fenótipos relacionados a diabetes, piora da diabetes e início recente de diabetes em relação ao placebo em pacientes que recebem terapia com estatina.

**Exemplo 2: Ácido bempedoico reduz o risco de diabetes em pacientes intolerantes à estatina**

[0198] 345 pacientes no total com intolerância à estatina (estatina com dose muito baixa de 8%) foram tratados por 24 semanas. Destes, 89 pacientes (25,8%) tinham um histórico médico de diabetes. Pacientes foram tratados com ácido bempedoico ou placebo. Os níveis de HbA1c de valor de referência para pacientes que recebem ácido bempedoico foi 6,91% e os níveis de HbA1c de valor de referência para pacientes que recebem placebo foi 7,12%. Os níveis de glicose em jejum de valor de referência para pacientes que recebem ácido bempedoico foi 130,7 mg/dl. Os níveis de glicose em jejum de valor de referência para pacientes que recebem placebo foi 139,8 mg/dl. Mudanças em níveis de HbA1c foram medidas na semana 12 e semana

24 e mudanças em níveis de glicose em jejum foram medidas nas semanas 4, 12 e 24. Os dados são apresentados na **Fig. 4** e **Fig. 5** e demonstram que ácido bempedoico reduz a incidência de fenótipos relacionados à diabetes, piora de diabetes e início recente de diabetes em relação ao placebo em pacientes intolerantes à estatina.

**Exemplo 3: Ácido bempedoico reduz o risco de diabetes em pacientes intolerantes à estatina em terapia com ezetimiba de fundo**

[0199] 269 pacientes no total com intolerância à estatina (estatina de dose muito baixa de 31 %) foram tratados por 12 semanas; todos os pacientes em terapia com ezetimiba de fundo. Destes, 52 pacientes (19,3%) tinham um histórico médico de diabetes. Pacientes foram tratados com ácido bempedoico ou placebo. Os níveis de HbA1c de valor de referência para pacientes que recebem ácido bempedoico foi 6,66% e os níveis de HbA1c de valor de referência para pacientes que recebem placebo foi 6,76%. Os níveis de glicose em jejum de valor de referência para pacientes que recebem ácido bempedoico foi 133,7 mg/dl. Os níveis de glicose em jejum de valor de referência para pacientes que recebem placebo foi 133,4 mg/dl. Mudanças em níveis de HbA1c foram medidas na semana 12 e mudanças em níveis de glicose em jejum foram medidas nas semanas 4, 8 e 12. Os dados são apresentados na **Fig. 6** e **Fig. 7** e demonstram que ácido bempedoico reduz a incidência de fenótipos relacionados à diabetes, piora de diabetes e início recente de diabetes em relação a placebo em pacientes intolerantes à estatina em terapia com ezetimiba de fundo.

**Exemplo 4: Tratamento com ácido bempedoico + ezetimiba reduz o risco de diabetes em pacientes que recebem ezetimiba**

[0200] 381 pacientes no total em dosagens de estação tolerada no máximo (38,6% com estatina de alta intensidade; 28% sem estatina) foram tratados por 12 semanas. Destes, 195 pacientes (51,2%) tinham

um histórico médico de diabetes. Pacientes foram randomizados a 1 de 4 braços: ácido bempedoico + ezetimiba; ácido bempedoico; ezetimiba; ou placebo (2:2:2:1). Os níveis de glicose em jejum de valor de referência para pacientes que recebem ácido bempedoico + ezetimiba foram 125,8 mg/dl. Os níveis de glicose em jejum de valor de referência para pacientes que recebem ácido bempedoico foram 130,9 mg/dl. Os níveis de glicose em jejum de valor de referência para pacientes que recebem ezetimiba foram 142,5 mg/dl. Os níveis de glicose em jejum de valor de referência para pacientes que recebem placebo foram 124,9 mg/dl. Níveis de glicose em jejum foram medidos nas semanas 4, 8 e 12. Os dados são apresentados na **Fig. 8** e demonstram que ácido bempedoico + ezetimiba reduz a incidência de fenótipos relacionados à diabetes, piora de diabetes e início recente de diabetes em pacientes que recebem relativamente terapia com estatina de alta intensidade.

[0201] Os dados cumulativos apresentados nestes Exemplos demonstram (entre outras descobertas) que início recente ou piora de diabetes e sintomas relacionados a diabetes ocorrem menos frequentemente em pacientes que recebem estatinas mais ácido bempedoico (4%) em relação a pacientes que recebem estatinas mais placebo (5,6%).

[0202] A prática da presente invenção utilizará, a menos que de outro modo indicado, métodos convencionais de química proteica, bioquímica, técnicas de DNA recombinante e farmacologia, dentro da habilidade da técnica. Tais técnicas são explicadas completamente na literatura. Consultar, para exemplo, T.E. Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties* (W.H. Freeman and Company, 1993); A.L. Lehninger, *Biochemistry* (Worth Publishers, Inc., current addition); Sambrook, et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2nd Edition, 1989); *Methods In Enzymology* (S. Colowick and N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.); *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th

Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990); Carey and Sundberg *Advanced Organic Chemistry 3<sup>rd</sup> Ed.* (Plenum Press) Vols A and B(1992).

[0203] Quaisquer termos não diretamente definidos aqui devem ser entendidos como tendo os significados comumente associados com os mesmos como entendido dentro da técnica da invenção. Certos termos são discutidos aqui para fornecer orientação adicional ao profissional durante a descrição das composições, dispositivos, métodos e semelhantes dos aspectos da invenção e como fabricá-los ou usá-los. Será avaliado que o mesmo pode ser referido em mais do que um modo. Consequentemente, linguagem alternativa e sinônimos podem ser usados para qualquer um ou mais dos termos discutidos aqui. Nenhuma significância deve ser imposta sobre se ou não um termo é elaborado ou discutido aqui. Alguns sinônimos ou métodos substituíveis, materiais e semelhantes são fornecidos. O relato de alguns sinônimos ou equivalentes não exclui o uso de outros sinônimos ou equivalentes, a menos que seja explicitamente estabelecido. O uso de exemplos, incluindo exemplos de termos, é para propósitos ilustrativos apenas e não limita o escopo e significado dos aspectos da invenção aqui.

[0204] Deve ser observado que, como usado no relatório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas no singular "um", "uma" e "o", "a" incluem referentes no plural a menos que o contexto claramente dite de outro modo.

[0205] Embora a invenção tenha sido particularmente mostrada e descrita com referência a uma modalidade preferida e várias modalidades alternadas, será entendido pelos técnicos no assunto que várias mudanças na forma e detalhes podem ser feitas nesta sem divergir do espírito e escopo da invenção.

[0206] Todas as referências, patentes e pedidos de patente publicados citados dentro do corpo do presente relatório descritivo são

por meio deste incorporados a título de referência em sua totalidade, para todos os propósitos.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método para diminuir a probabilidade de diabetes de início recente em um indivíduo ou diminuir a probabilidade de piora de diabetes existente em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma dose fixa de ETC-1002 ou um análogo do mesmo, uma dose fixa de ezetimiba ou um análogo do mesmo e uma dose fixa de estatina, ao indivíduo.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem diabetes.

3. Método, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato de que a referida diabetes é selecionada a partir do grupo consistindo em diabetes Tipo 1, diabetes Tipo 2, diabetes Tipo 3, diabetes gestacional, diabetes autoimune latente em adultos, diabetes de início na maturidade dos jovens, diabetes dupla, diabetes induzida por esteroide, diabetes hiperlábil, diabetes secundária, diabetes insipidus e diabetes juvenil.

4. Método, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem um histórico de diabetes tipo 2 por 6 meses ou mais.

5. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o indivíduo estava tomando medicação para diabetes estável por três meses.

6. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem um nível de hba<sub>1c</sub> entre 5 % e 10 % ou entre 7 % e 10 %.

7. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem um nível calculado em jejum de ldl-c de mais do que 70 mg/dl.

8. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem um nível calculado

em jejum de ldl-c entre 100 e 220 mg/dl.

9. método, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o indivíduo teve uma eliminação de toda a terapia de modificação de lipídeo (lmt).

10. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não está grávido.

11. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não tem um índice de massa corporal (imc) maior do que 40 kg/m<sup>2</sup>.

12. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não tem um histórico de doença cardiovascular documentada.

13. método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a condição cardiovascular é selecionada a partir do grupo consistindo em infarto do miocárdio, angina pectoris severa ou instável, angioplastia coronariana, enxerto de bypass de artéria coronária, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, evento cerebrovascular, doença da artéria carótida sintomática e doença arterial periférica sintomática.

14. método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não tem hipertensão descontrolada.

15. método, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a hipertensão descontrolada é definida como compreendendo uma pressão sanguínea sistólica média maior do que ou igual a 160 mmhg.

16. método, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a hipertensão descontrolada é definida como compreendendo uma pressão sanguínea diastólica maior do que ou igual a 100 mmhg.

17. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações

1 a 15, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não tem um nível de triglicérides em jejum maior do que 400 mg/dl.

18. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não tem um histórico de diabetes tipo 1.

19. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não tem hipotireoidismo descontrolado.

20. método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o referido hipotireoidismo descontrolado compreende um valor para hormônio estimulante da tireoide (tsh) maior do que 1,5 vezes o limite superior do normal (uln).

21. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não tem doença ou disfunção hepática.

22. método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a referida doença ou disfunção hepática é selecionada a partir do grupo consistindo em sorologia positiva para antígeno de superfície de hepatite b (hbsag), anticorpos contra vírus da hepatite c (hcv-ab), valor sérico de alanina aminotransferase (alt) ou aspartato aminotransferase (ast) maior do que ou igual a duas vezes o uln e valor de bilirrubina total (tb) sérica maior do que ou igual a duas vezes o uln.

23. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não tem disfunção renal ou glomerulonefrite.

24. método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a referida disfunção renal ou glomerulonefrite compreende uma taxa de filtração glomerular (egfr) de menos do que 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

25. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações

1 a 24, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não tem condições gastrointestinais ou passou por procedimentos que afetam a absorção do fármaco.

26. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não tem transtorno hematológico.

27. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não tem transtorno de coagulação.

28. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não tem um nível de hemoglobina (hgb) de menos do que 10,0 g/dl.

29. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não tem uma malignidade ativa.

30. método, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que a referida malignidade ativa é selecionada a partir do grupo consistindo em cirurgia, quimioterapia e terapia de radiação.

31. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não tem um valor de creatina cinase (ck) sérica inexplicado maior do que três vezes o uln.

32. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não tem um histórico de abuso de fármacos ou álcool.

33. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não usa anfetamina ou seus derivados.

34. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não doou sangue ou passou por múltiplas coletas de sangue dentro de 30 dias.

35. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não recebeu transfusão sanguínea ou passou por cirurgia dentro de 30 dias.

36. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 35, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não participou previamente em um estudo de teste clínico compreendendo a administração de ácido bempedoico.

37. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 36, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não tem um histórico de intolerância a ezetimiba.

38. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 37, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não usou um fármaco proibido selecionado a partir do grupo consistindo em estatinas, fibratos, niacina, derivados de niacina, sequestrantes de ácido biliar, ezetimiba, aferese, mipomerseno, lomitapida, inibidores de proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (pcsk9), inibidores de proteína de transferência de éster colesterílico (cetp), produtos contendo extrato de arroz de levedura vermelha, ácidos graxos ômega 3 e derivados, óleo de peixe de venda livre (otc) e corticosteroides sistêmicos.

39. método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem fatores de risco para diabetes tipo 2.

40. método, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que os referidos fatores de risco são selecionados a partir do grupo consistindo em sobrepeso ou obesidade, 45 anos de idade ou mais, histórico familiar de diabetes, pressão sanguínea elevada, um baixo nível de colesterol de lipoproteína de alta densidade, um alto nível de triglicerídeos, um histórico de diabetes gestacional, doença cardíaca ou acidente vascular cerebral, síndrome do ovário policístico e acantose nigricans.

41. método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que o indivíduo está recebendo uma terapia com estatina tolerada no máximo.

42. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 41, caracterizado pelo fato de que etc-1002 é administrado em uma dose fixa de cerca de 120 miligrama.

43. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 41, caracterizado pelo fato de que etc-1002 é administrado em uma dose fixa de cerca de 180 miligrama.

44. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 43, caracterizado pelo fato de que ezetimiba é administrado em uma dose fixa de cerca de 10 miligrama.

45. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 44, caracterizado pelo fato de que o indivíduo experiencia uma mudança estatisticamente significativa no nível de ldl-c a partir de valor de referência depois de 12 semanas a seguir do recebimento de uma dose fixa de etc-1002 de cerca de 120 mg ou 180 mg e uma dose fixa de ezetimiba de cerca de 10 mg.

46. método, de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que o indivíduo está recebendo uma terapia com estatina tolerada no máximo.

47. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 45, caracterizado pelo fato de que o indivíduo experiencia uma mudança estatisticamente significativa no nível de ldl-c a partir do valor de referência depois de 24 semanas a seguir do recebimento de uma dose fixa de etc-1002 de cerca de 120 mg ou 180 mg e uma dose fixa de ezetimiba de cerca de 10 mg.

48. método, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que o indivíduo está recebendo uma terapia com estatina tolerada no máximo.

49. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações

1 a 46, caracterizado pelo fato de que o indivíduo experiencia uma mudança estatisticamente significativa no nível de não-ldl-c, colesterol total, apolipoproteína b ou proteína c-reativa a partir do valor de referência depois de 12 semanas a seguir do recebimento de uma dose fixa de etc-1002 de cerca de 120 mg ou 180 mg e uma dose fixa de ezetimiba de cerca de 10 mg.

50. método, de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que o indivíduo está recebendo uma terapia com estatina tolerada no máximo.

51. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 47, caracterizado pelo fato de que o indivíduo experiencia uma melhoria estatisticamente significativa no nível de hba<sub>1c</sub> a partir do valor de referência depois de 12 semanas a seguir do recebimento da dose fixa de etc-1002 de cerca de 120 mg e da dose fixa de ezetimiba de cerca de 10 mg.

52. método, de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato de que o indivíduo está recebendo uma terapia com estatina tolerada no máximo.

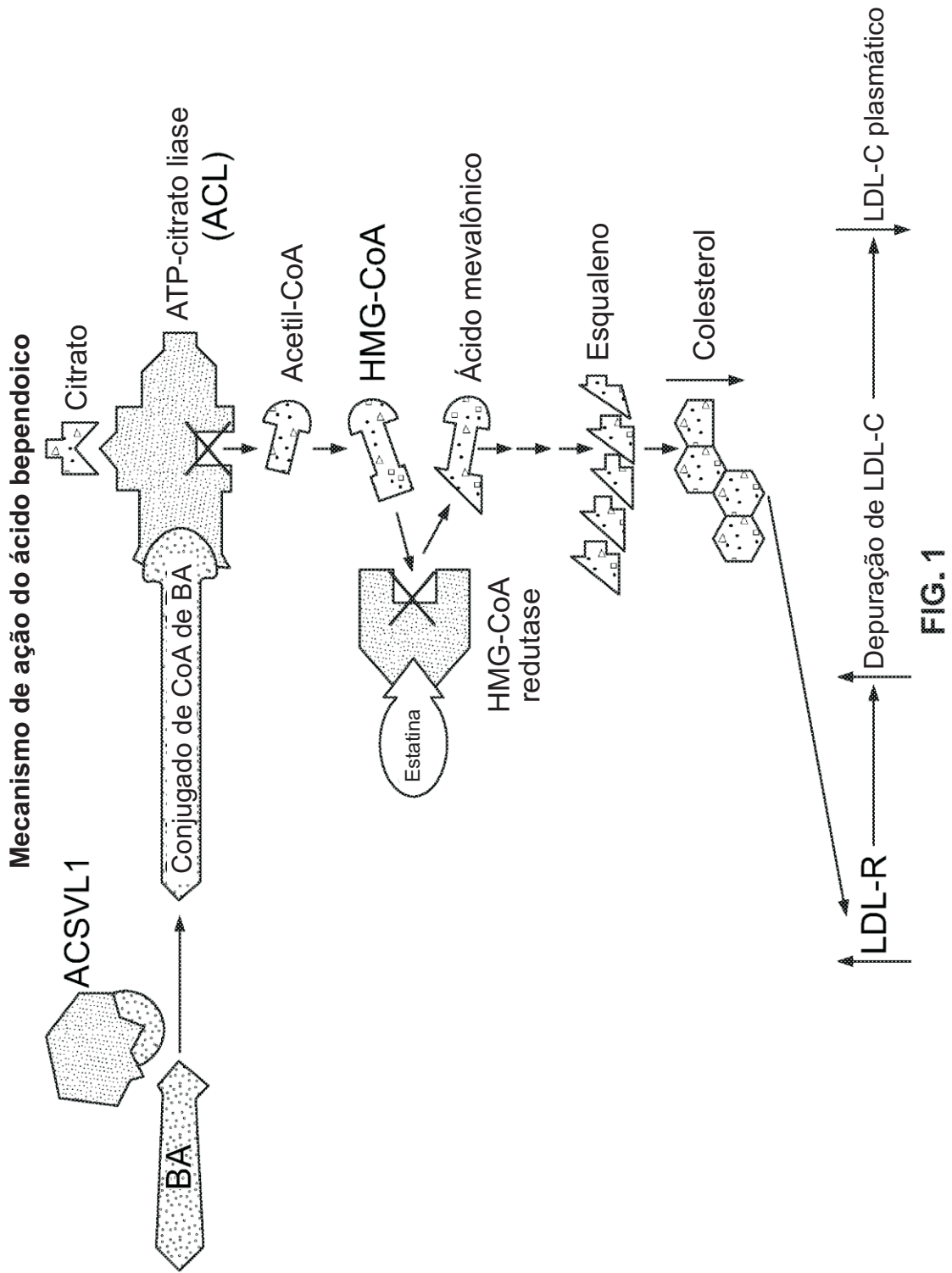
53. método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 52, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é um humano.

54. método, de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pelo fato de que o método compreende identificar o indivíduo como um indivíduo com diabetes ou com um risco aumentado de diabetes em relação ao normal e compreende administrar ainda ao referido indivíduo uma quantidade de ácido bempedoico ou ezetimiba ou uma combinação de ácido bempedoico e ezetimiba.

55. método, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que a quantidade de ácido bempedoico ou ezetimiba ou ambos é eficaz para reduzir ldl-c no referido indivíduo.

56. método, de acordo com a reivindicação 54 ou 55,

caracterizado pelo fato de que o risco aumentado de diabetes é o resultado da terapia com estatina contínua ou esperada.



**FIG. 1**

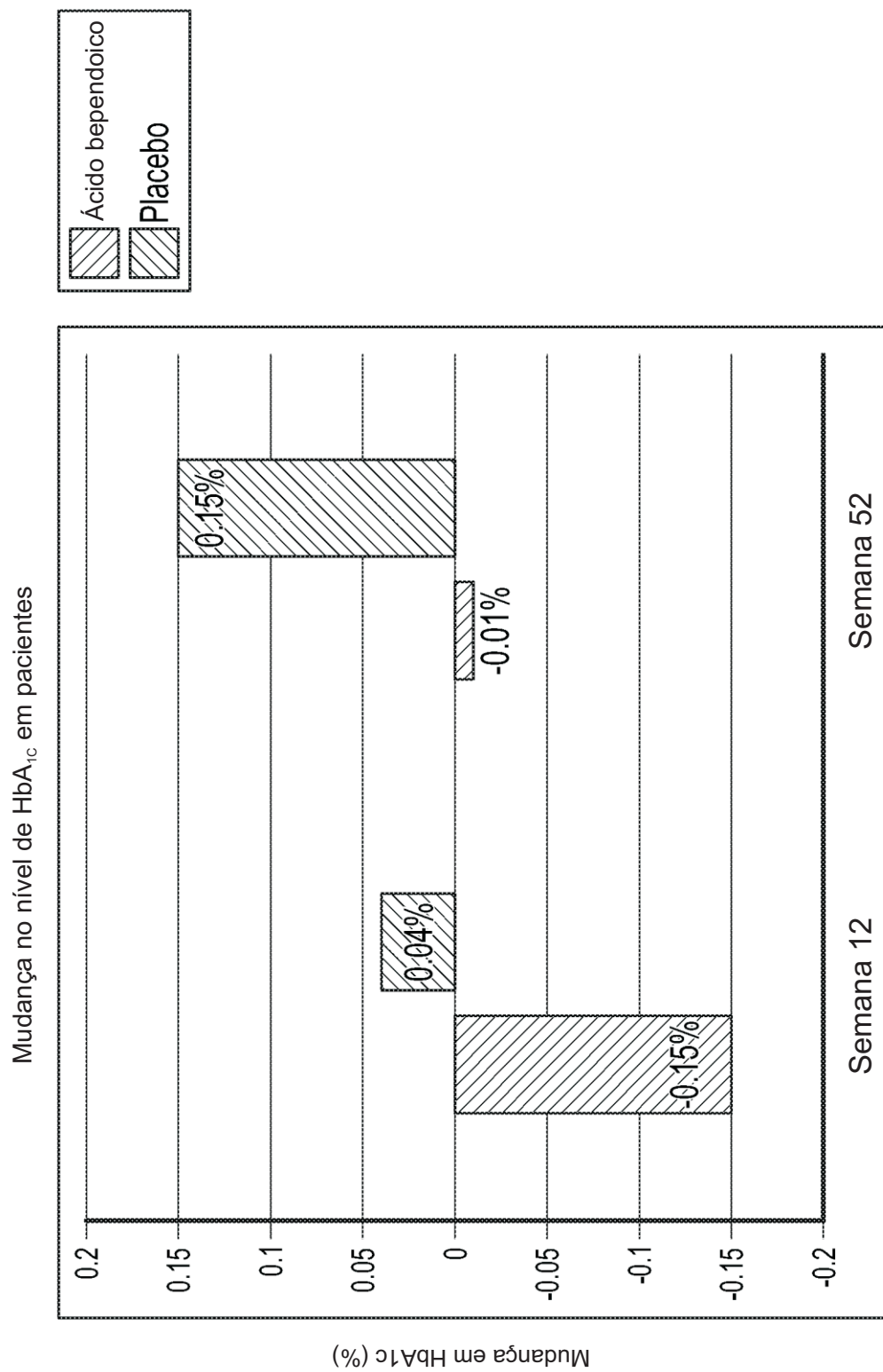


FIG. 2

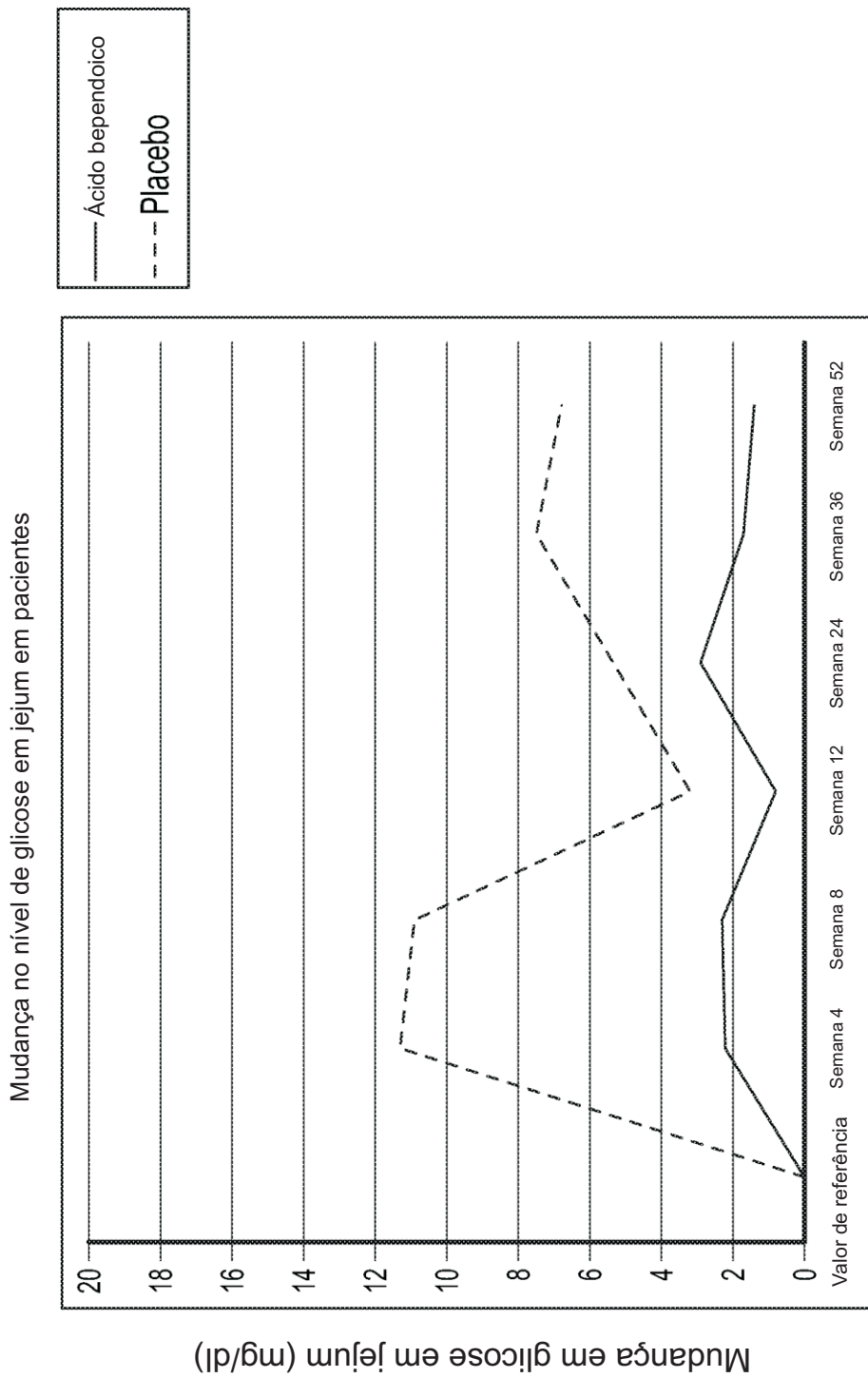


FIG. 3

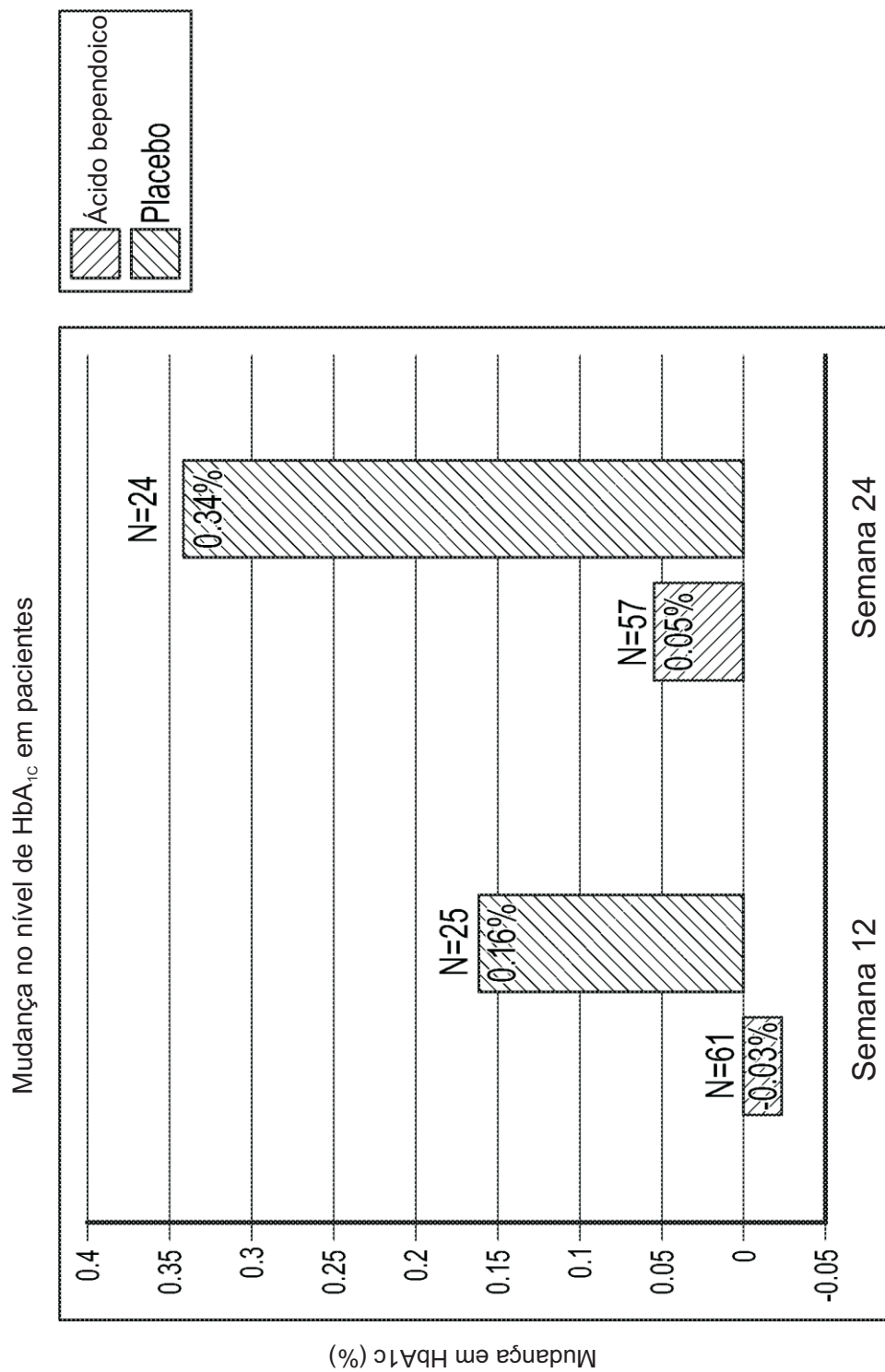


FIG. 4

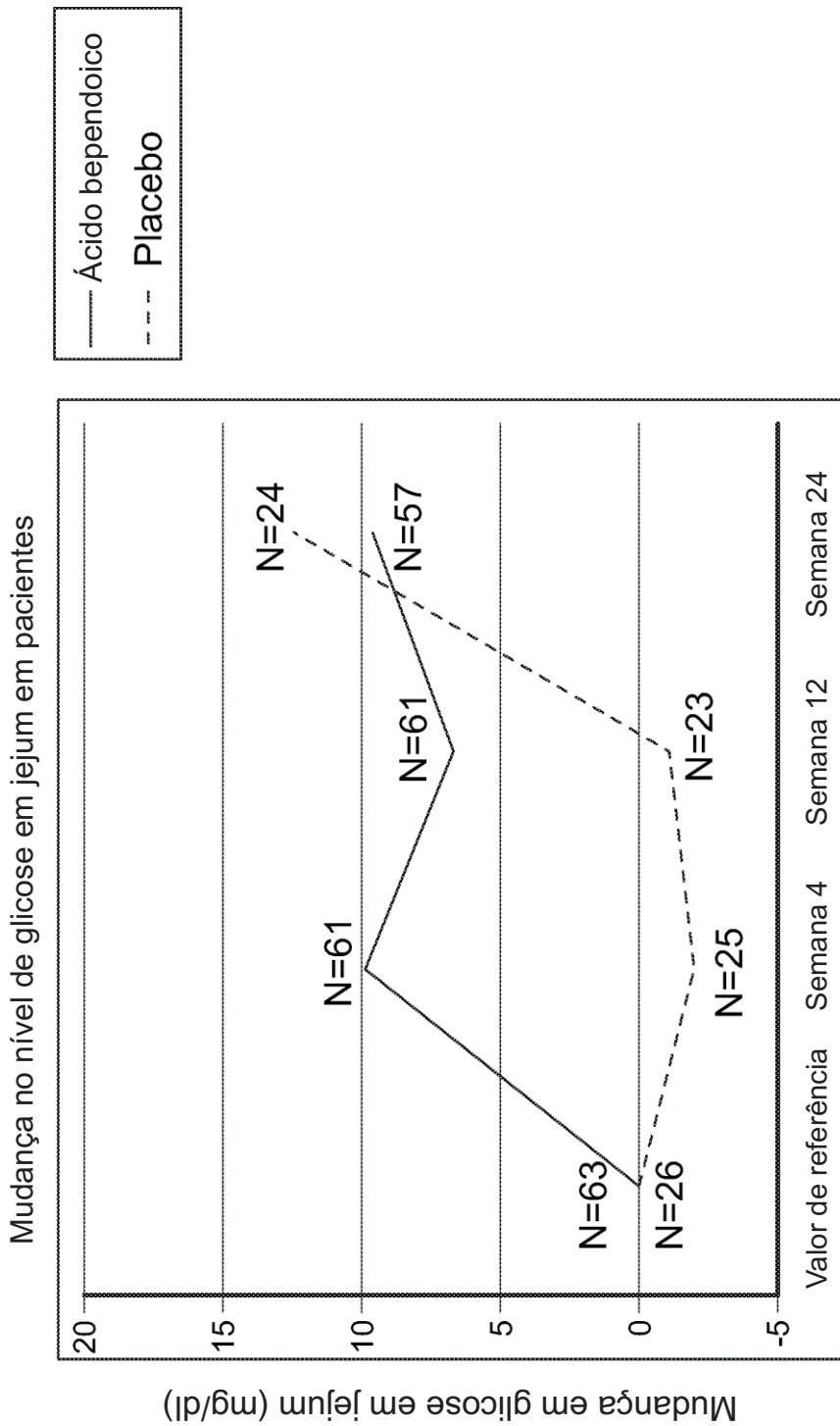


FIG. 5

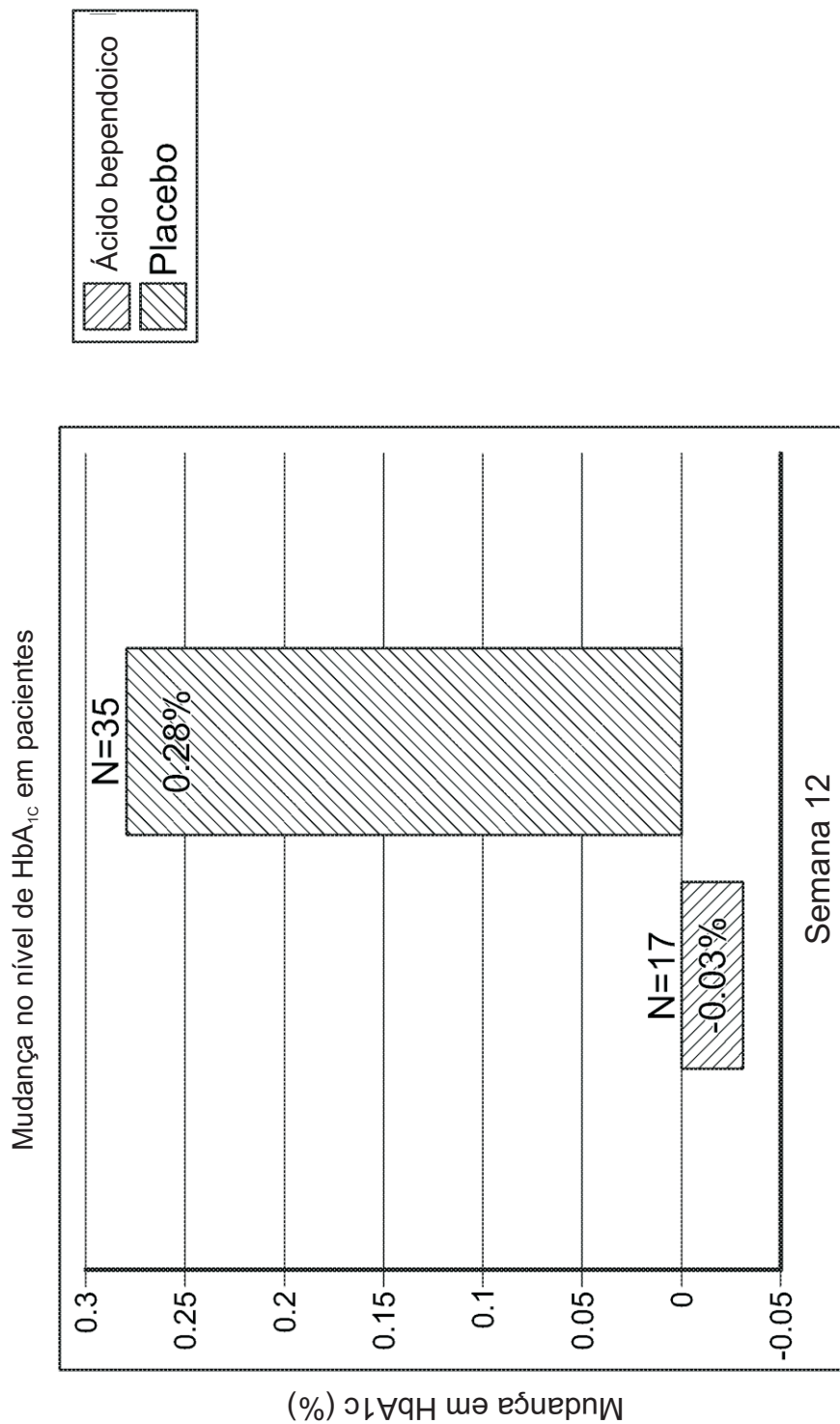


FIG. 6

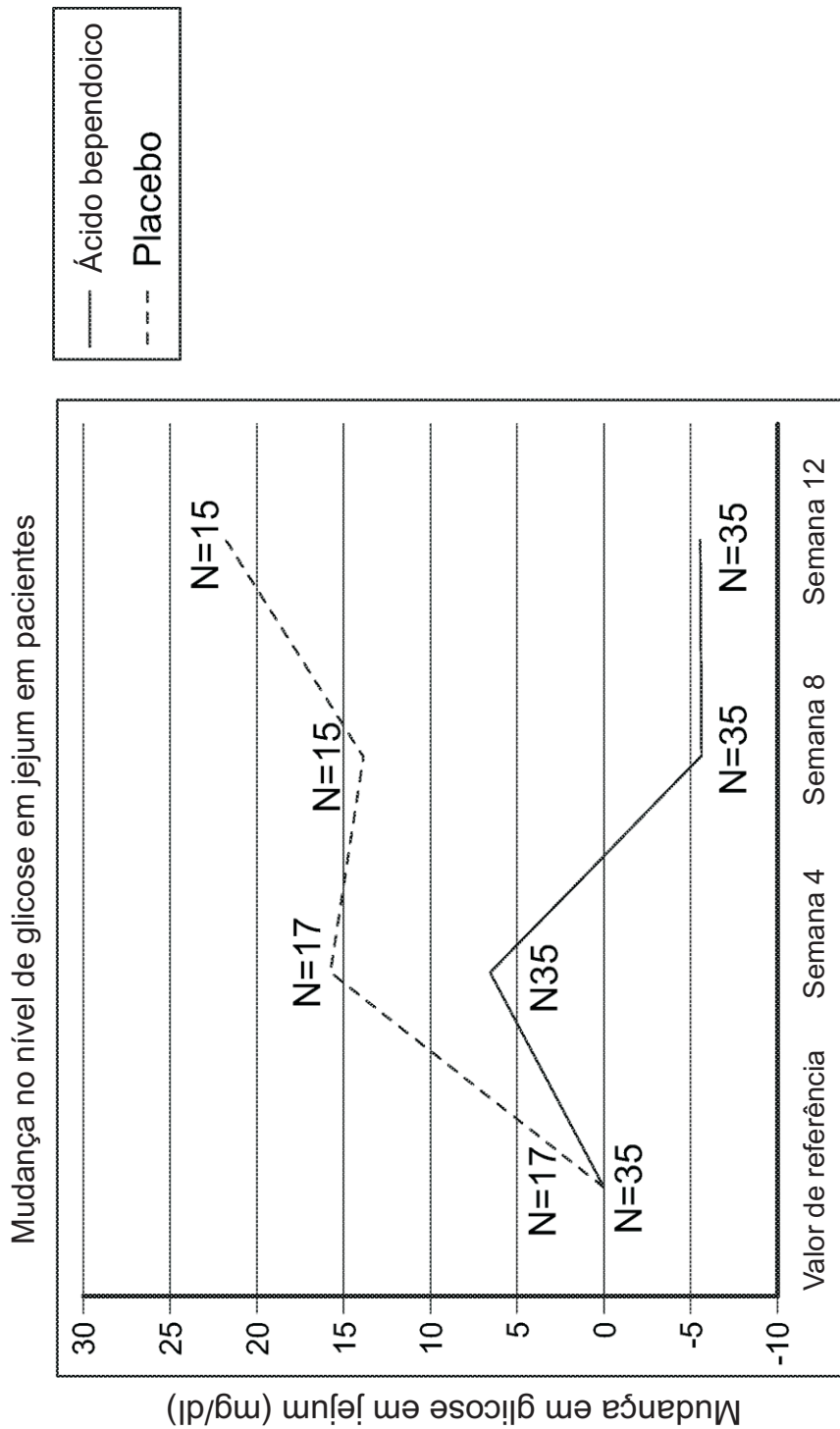


FIG. 7

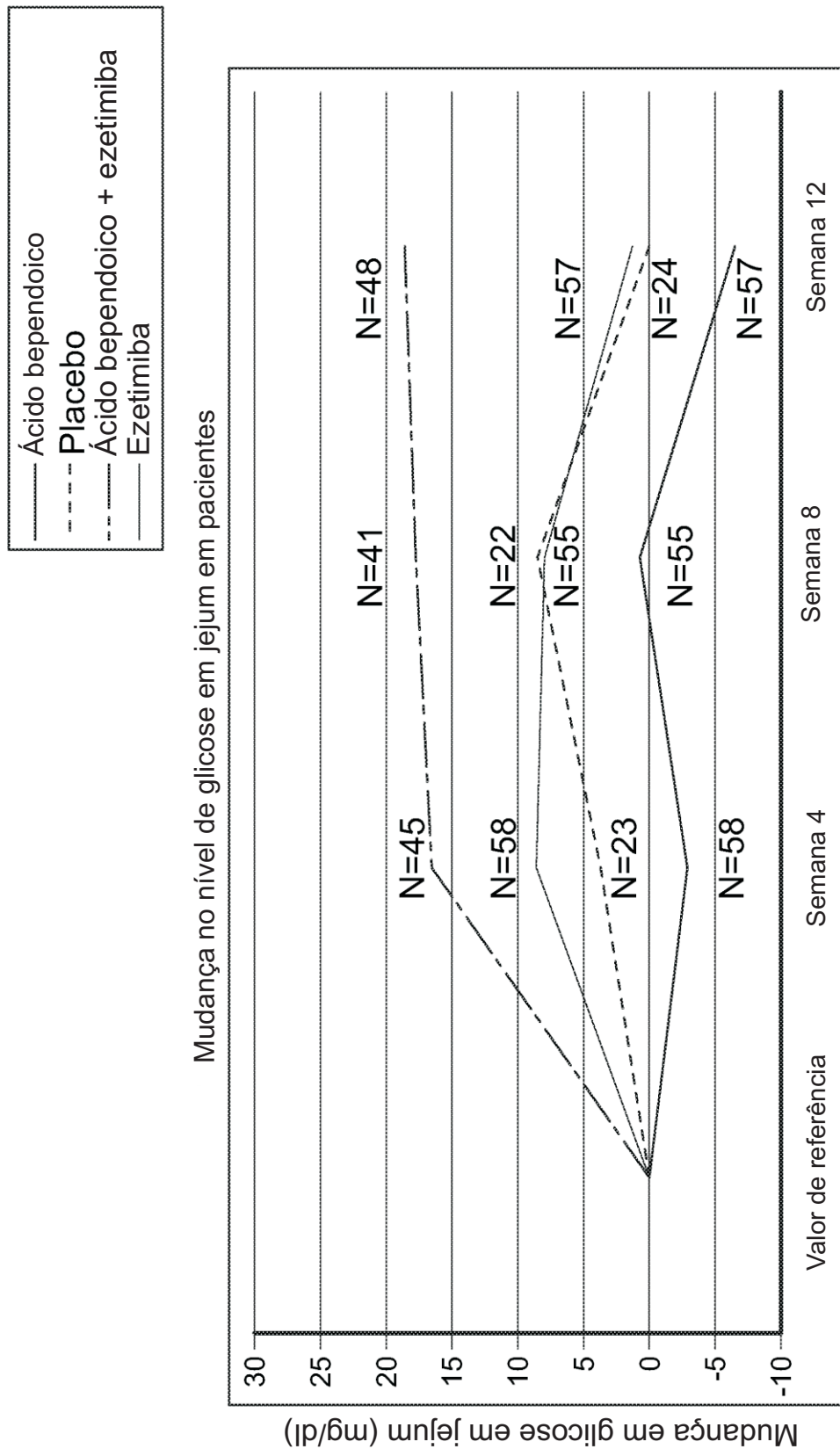


FIG. 8

## RESUMO

Patente de Invenção: **"MÉTODOS PARA REDUZIR O RISCO DE DIABETES EM PACIENTES SENDO TRATADOS PARA DOENÇAS RELACIONADAS A COLESTEROL ALTO"**.

A presente invenção refere-se a composições compreendendo doses fixas de ETC-1002, ezetimiba e estatina e métodos de tratar indivíduos compreendendo administrar doses fixas de ETC-1002, ezetimiba e estatina. Também descritos aqui são métodos para administrar doses fixas de ETC-1002 ou ezetimiba ou ambos a pacientes intolerantes à estatina ou pacientes que recebem terapia com estatina, em que a administração reduz a probabilidade de piora de diabetes no indivíduo ou aumenta a probabilidade de diabetes de início recente em um indivíduo. Os métodos descritos aqui também incluem métodos de tratar hipercolesterolemia e doenças cardiovasculares em um indivíduo.