





# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

用以治療或預防心血管疾病之膽固醇酯轉蛋白質  
(CETP)抑制劑及包含該抑制劑之醫藥組成物

CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN (CETP)

INHIBITOR AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

COMPRISING SAID INHIBITOR FOR USE IN THE

TREATMENT OR PREVENTION OF CARDIOVASCULAR  
DISEASES

## 【技術領域】

【0001】 本發明係關於膽固醇酯轉蛋白質(CETP)抑制劑及包含該 CETP 抑制劑之醫藥製劑，用以治療患有心血管疾病或具有增加心血管疾病風險的個體，尤其是高血脂症或混合型異常血脂症。

## 【先前技術】

【0002】 前瞻性流行病學研究已顯示低密度脂蛋白-膽固醇(LDL-C)位準及心血管疾病(CVD)風險間的強烈關係(1)。史他汀類藥物(statin)治療以減少該等動脈粥狀硬化 LDL-C 位準的後續應用已導致顯著的減少 CVD-相關的發病率及死亡率：於 LDL-C 中減少每 1 毫莫耳(mmol)/升(L)導致估計減少 22%的 CVD 事件以及減少 10%的全因死亡率(2)。雖然，該等另人印象深刻的好處，大的剩餘疾病總量持續對於各別病人以及於全球健康保健花費二者有重大影

響(3)。需要新穎療法以進一步減少病人的剩餘 CVD 風險。

【0003】 減少 LDL-C 位準及提高 HDL-C 位準的一個新途徑係抑制膽固醇酯轉蛋白質(CETP)。CETP 係主要藉由肝臟及脂肪組織分泌的血漿蛋白質。CETP 媒介自 HDL 移轉膽固醇酯至含有脂蛋白元 B(Apo B)-的顆粒(主要是 LDL 及 VLDL)用以交換三酸甘油酯，從而減少 HDL 中膽固醇含量而有利於(V)LDL 者。因此，業已假定 CETP 的抑制以保持 HDL-C 中的膽固醇酯及減少動脈粥狀硬化 Apo B 部分的膽固醇含量。

【0004】 儘管有支持 CETP 抑制在減少心血管發病率潛力的證據，但一直沒有直接的 CETP 抑制劑的臨床發展。進展到第 3 期臨床試驗的第一個化合物為托徹普(Torcetrapib)(劑量為 60 毫克(mg))。相較於單一的阿托伐他汀(atorvastatin)，當與 atorvastatin 組合時，Torcetrapib 被證實增加 72% 的 HDL-C 且減少 25% 的 LDL-C，但它隨後因為包括心血管事件及死亡的意外增加的安全問題而從發展中被撤回(11)。

【0005】 雖然該等事件的機制尚不完全清楚，越來越多證據顯示它們可能是因為 torcetrapib 的偏離目標的效果(off-target effects)，例如血壓上升、電解質的改變(鈉及碳酸氫鹽的增加以及鉀的減少)、及醛固酮的增加與鹽皮質素活性一致(11,12,13,14,15)。亦有一些證據來自 torcetrapib 增加內皮素-1 表現的動物研究，其已假設貢獻明顯的(非顯著的)在 ILLUMINATE 試驗中增加癌症死亡(16,17)。該等觀

察可能與相對高劑量的 torcetrapib 有關。

【0006】 隨後，其他 CETP 抑制劑，達塞曲匹 (Dalcetrapib)，進入第 2b 期臨床試驗，顯示 Dalcetrapib 為增加 30-40% HDL-C 且對 LDL-C 濃度影響最小的弱抑制劑，其並無呈現 torcetrapib 的偏離目標的效果(18,19,20)。近來，也以第 3 期研究無益為理由終止 dalcetrapib 的發展，其中藥物劑量為 600 mg。療效的缺乏可能與適度的 CETP 抑制有關(18)。

【0007】 另二個 CETP 抑制劑，安塞曲匹 (anacetrapib) 及伊塞曲匹 (evacetrapib)，目前在第 3 期臨床試驗。第 2 期研究的數據建議兩者均為不具鹽皮質素活性的 CETP 抑制劑，已顯示每日一次 200 mg 的 anacetrapib 在禁食健康個體中增加 97% 的 HDL-C 且減少 36% 的 LDL-C (21)，且已顯示每日一次 150 mg 的 anacetrapib 在病患中增加 139% 的 HDL C 且減少 40% 的 LDL-C (22)。已顯示 evacetrapib(病患中每日一次 500 mg 的單一藥物治療(monotherapy))增加 129% 的 HDL-C 及減少 36% 的 LDL-C(23)。

【0008】 正在進行的第 3 期研究中，現正臨床評估 100 mg anacetrapib 的每日一次劑量，而對於 evacetrapib，現正評估 130 mg 的每日一次劑量。此種相對高用量的活性成分可能會導致一些問題。

【0009】 由於上述待給藥相對高用量 CETP 抑制劑的事實，固體口服劑型(例如：錠劑或膠囊)將相對為大。這會導致該等錠劑和膠囊的吞嚥問題。或者，吾人可選擇

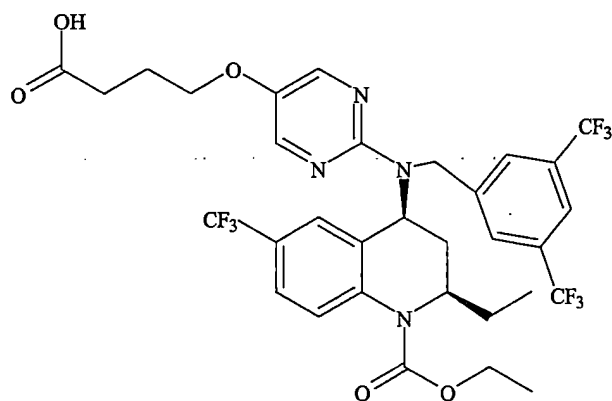
給藥多個較小的錠劑或膠囊；然而，這對患者的順應性 (compliance) 和成本有負面的影響。

【0010】 使用本 CETP 抑制劑的另一個缺點是由於已被用於獲得 CETP 抑制的相對高劑量，可能會發生更多和更強的副作用。這可能對病人的身體健康以及病人的順應性兩者有負面影響。再者，由於已知的 CETP 抑制劑的生物利用率較低，可能會發生個體間的藥物動力學變化。此外，由於已知的 CETP 抑制劑(例如：anacetrapib)需要相對高劑量而為有效的，此將需要幾年時間才能從體內消除這些 CETP 抑制劑(參考 2013 年 10 月 4 日線上可得之美國心臟病學雜誌：隨著具有冠狀動脈心臟病或冠狀動脈心臟病高風險病人中以膽固醇酯轉蛋白抑制劑 Anacetrapib 治療停止後脂質、藥物濃度以及安全參數的評估 Antonio M. Gotto Jr. et al.)。

【0011】 因此，仍然需要提供一種有效的、耐受性良好的 CETP 抑制劑及其不顯示上述缺點之醫藥組合物。

### 【發明內容】

【0012】 本發明之第一態樣係關於下式化合物(以下稱為化合物 A)，



或其醫藥上可接受之鹽，其係用以治療患有心血管疾病或具有增加心血管疾病風險的個體，其中，投予至該個體的化合物 A 劑量係每日 1 至 25 毫克(mg)之範圍。

【0013】 本發明之第二態樣係關於用以治療患有心血管疾病或具有增加心血管疾病風險的個體之醫藥組成物，其中，該組成物包含治療有效量之化合物 A 或其醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之賦形劑。以根據本發明之醫藥組成物投予至該個體的化合物 A 劑量較佳係每日約 1 至 25 mg 之範圍。

【0014】 臨床研究已顯示化合物 A 為有效的 CETP 抑制劑。相較於其他已知 CETP 抑制劑，僅需要相對低劑量的化合物 A 就可達到接近完全 CETP 抑制。一般而言，業已證實以低至 2.5 mg 之化合物 A 重複每日一次劑量足以達到接近完全 CETP 抑制，相較於其他被用作為 CETP 抑制劑，這些都是相當低的劑量。

【0015】 再者，臨床研究亦已顯示化合物 A 係耐受性良好，以致於不會導致嚴重副作用。舉例而言，並無在血壓或心跳速率上觀察到具有臨床上觀察到的顯著影響，

化合物 A 也無呈現在血清電解質或醛固酮濃度上具有影響，臨床研究亦顯示化合物 A 並不受食物效應的困擾且在所主張之劑量下，其並無顯示在停止給藥上的長期殘餘影響。

【0016】 本發明之第三態樣關於醫藥組成物本身，該組成物包含 1 至 25 mg 之化合物 A 或其醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之賦形劑。

【0017】 本發明之第四態樣關於製備該組成物的方法。

#### 定義

【0018】 本文中所使用之術語「醫藥組成物」具有其傳統意義且意指醫藥上可接受之組成物。

【0019】 本文中所使用之術語「醫藥上可接受之」具有其傳統意義且意指化合物、材料、組成物及/或劑型，其係在適用於與哺乳動物(尤其是人類)組織接觸的完整醫學判斷範圍內，而不具有過多毒性、刺激、過敏反應及其他與合理的利益/風險比相稱的問題併發症。

【0020】 本文中所使用之術語「治療有效量」具有其傳統意義且意指有效於哺乳動物中產生所欲功效的含量或濃度，亦即，於減少、消除、治療、預防或控制影響哺乳動物(尤其是人類)之疾病症狀或情況。

【0021】 術語「控制」意在指其中有可能減緩、中斷、防止或停止影響哺乳動物疾病及情況進展的所有過程。然而，「控制」不需要表明所有疾病及情況症狀的完全

消除，且意在包括預防性治療。

【0022】 本文中所使用之術語「賦形劑」具有其傳統意義且意指醫藥上可接受之成分，其通常用於製備顆粒、固體或液體口服劑型製劑之醫藥技術。

【0023】 本文中所使用之術語「鹽」具有其傳統意義且包括化合物 A 之酸加成及鹼鹽。

【0024】 術語「增加風險」具有其傳統意義且意指個體(較佳為人類)中情況，在個體中，無論是男性或女性，具有 2.6 毫莫耳(mmol)/升(l)以上之 LDL 膽固醇含量，以致於相較於具有較低含量者而言，他們暴露在增加心血管事件之風險。

【0025】 本文中所使用之術語「治療」具有其傳統意義且意指治療(curative)、舒緩及預防性治療。

【0026】 術語「心血管疾病」具有其傳統意義且包括動脈硬化、末梢血管疾病、高脂血症、混合型異常血脂症、無  $\beta$  脂蛋白血症(betalipoproteinemia)、低  $\alpha$ -脂蛋白血症(hypoalphalipoproteinemia)、高膽固醇血症(hypercholesteremia)、高三酸甘油酯血症(hypertriglyceridemia)、家族性高膽固醇血症(familial-hypercholesteremia)、心絞痛、局部缺血、心肌缺血、中風、心肌梗塞、再灌注損傷(reperfusion injury)、血管成形術後再狹窄(restenosis after angioplasty)、高血壓、腦梗塞及腦中風。

【0027】 術語「單位劑型形式」具有其傳統意義且

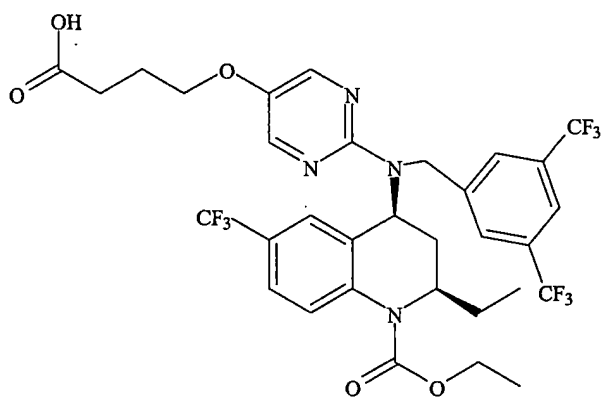
意指一劑型形式，其具有被投予至個體(較佳為人類)而為有效的能力，且其可容易被處理及包裝，保有物理及化學穩定的包含治療劑(例如：化合物 A)的單位劑量。

**【圖式簡單說明】**

無。

**【實施方式】**

**【0028】** 本發明之第一態樣係關於下式化合物：



(以下稱為化合物 A)或其醫藥上可接受之鹽，用以治療患有心血管疾病或具有增加心血管疾病風險之個體(較佳為人類)，其中投予至該個體之化合物 A 劑量為每日約 1 至 25 mg 之範圍。

**【0029】** 如此的化合物 A 業已描述在歐洲專利申請 EP1730152 號中，其中，在許多其他 CETP 抑制劑中已被確認為 CETP-抑制劑。

**【0030】** 出乎意料的是，現已發現相較於在 EP 1730152 號中提及或用於臨床上的其他 CETP 抑制劑，化合物 A 具有異常良好的藥物動力學及藥物動力學性質，特別是，相較於其他已知 CETP 抑制劑，化合物 A 具有出乎意

料更好的生體可用率。也已發現可有效地以每日約 1 至 25 mg 之相對低劑量臨床上使用化合物 A，較佳為每日 1 mg 至高達且包括 10 mg。較佳以包含化合物 A 及賦形劑之醫藥組成物給藥此劑量。先前技術並無揭露或建議能夠於此低劑量下有效地使用 CETP 抑制劑，關於此點，參考 anacetrapib 及 evacetrapib，兩者皆需要在臨床上設定每日一次超過 100 mg 的劑量。

【0031】 較佳者，使用每日約 5 mg 至高達且包括 10 mg 之化合物 A，或者，大約 5 mg 化合物 A 的劑量，大約 10 mg 化合物 A 的劑量，或大約 25 mg 化合物 A 的劑量。

【0032】 臨床研究已顯示在每日約 1 至 25 mg 之所主張劑型的範圍內，能夠在已給予化合物 A 的個體中達到接近完全 CETP 抑制、顯著增加 HDL-膽固醇濃度以及顯著減少 LDL-膽固醇含量，臨床研究亦已顯示該等功效於單一劑量化合物 A 後已發生。

【0033】 然而，較佳給藥予用於延長時間週期之需要化合物 A 的個體每日一次約 1 至 25 mg 的劑量，較佳為每日一次約 5 至 10 mg 的劑量。較佳者，每日給藥予需要化合物 A 的個體約 1 至 25 mg 的劑量，較佳約 5 至 10 mg，持續 1、5、10、20、40、52、100 或 200 週。

【0034】 尤其較佳給藥每日 1 至 25 mg 的劑量予需要化合物 A 的個體，亦即患有心血管疾病之人或具有增加心血管疾病風險之人，持續至少一週，較佳至少三週。

【0035】 臨床研究亦已顯示在每日約 1 至 25 mg 之

化合物 A 的相對低劑量下，較佳約每日 5 至 10 mg，並無嚴重不良反應出現。舉例而言，並無在血壓或心跳速率上觀察到臨床上顯著反應，也無在所主張劑量之化合物 A 呈現有非預期治療標靶反應，例如在血清電解質或醛固酮濃度上。亦顯示所主張之化合物 A 的每日劑量並不受食物效應的困擾，且在所主張劑量下並無顯示因為不完全藥物沖洗(drug washout)下停止給藥的長期殘餘反應。

【0036】 每日約 1 至 25 mg 之化合物 A 的劑量，較佳約 5 至 10 mg 的劑量，尤其適用於治療患有心血管疾病或具有增加心血管疾病風險之人，該心血管疾病係例如：動脈硬化、末梢血管疾病、高脂血症、混合型異常血脂症、高  $\beta$  脂蛋白血症(hyperbetalipoproteinemia)、低  $\alpha$ -脂蛋白血症(hypoalphalipoproteinemia)、高膽固醇血症(hypercholesteremia)、高三酸甘油酯血症(hypertriglyceridemia)、家族性高膽固醇血症(familial-hypercholesteremia)、心絞痛、局部缺血、心肌缺血、中風、心肌梗塞、再灌注損傷(reperfusion injury)、血管成形術後再狹窄(restenosis after angioplasty)、高血壓、腦梗塞及腦中風。

【0037】 鑑於 CETP 活性的顯著減少、LDL-膽固醇血漿濃度的顯著減少以及 HDL-膽固醇血漿濃度的顯著增加、副作用及食物效應的缺乏，似乎約 1 至 25 mg 化合物 A 的每日劑量，較佳 1 至 10 mg 化合物 A，尤其適用於治療患有或具有增加混合型血脂障礙(dyslipidemia)、高脂血

症或尤其是原發性高脂血症風險的病人。

【0038】 除了如此的化合物 A，亦可使用其醫藥上可接受鹽。化合物 A 之醫藥上可接受鹽包括酸加成及其鹼鹽，例如，較佳為鈣鹽、鉀鹽或鈉鹽。對於合適鹽類的概述，參考 Stahl 及 Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)的「醫藥鹽手冊：特性、選擇、及使用」。

【0039】 可藉由適當地將化合物 A 溶液與所需要的酸或鹼混合在一起輕易製備化合物 A 之醫藥上可接受鹽。可自溶液沈澱以及藉由過濾收集或可藉由蒸發該溶劑回收該鹽。鹽中離子化的程度可由完全離子化變化到幾乎非離子化。

【0040】 本發明亦關於化合物 A 之醫藥上可接受溶劑合物及包含此溶劑合物的醫藥組成物，其用以治療患有或具有增加心血管疾病風險的個體。

【0041】 也在本發明範圍內是所謂化合物 A 的「前藥」。因此，化合物 A 的某些衍生物(本身可具有很少或沒有藥理學活性)，當給藥至體內時，可轉換成具有所欲 CETP 抑制活性的化合物 A。此衍生物在本發明之上下文中稱為「前藥」。舉例而言，可藉由以某些本領域技術人員已知作為「前-部分(pro-moieties)」的部分取代適當存在於化合物 A 的官能基而生產根據本發明的前藥，該「前-部分(pro-moieties)」描述在，舉例而言，H. Bundgaard 之「前藥設計(Design of Prodrugs)」(Elsevier, 1985)中。

【0042】 較佳者，將化合物 A 之所請劑量口服給藥

予有需要之個體。較佳者，化合物 A 係以醫藥組成物之手段給藥。口服給藥可涉及吞嚥以便化合物進入腸胃道。或者，亦可採用口頰或舌下給藥，其中，化合物 A 直接由嘴巴進入血流中。如下所描述之醫藥製劑可促進口服給藥之發展。

【0043】 本發明之第二態樣係關於用以治療患有心血管疾病或具有增加心血管疾病風險個體之醫藥組成物，其中，該組成物包含治療有效量之化合物 A 或其醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之賦形劑一起。化合物 A 及其醫藥鹽或前藥可如上所描述。

【0044】 以根據本發明之醫藥組成物投予至該個體的化合物 A 劑量較佳在每日約 1 至 25 mg 的範圍內，更佳每日自約 5 至 10 mg。或者，使用約 5 mg 化合物 A 的劑量，約 10 mg 化合物 A 的劑量，約 25 mg 化合物 A 的劑量。

【0045】 如上述已描述者，臨床研究已顯示以此相對低劑量的化合物 A 達到顯著減少 CETP 活性、顯著減少 LDL-膽固醇血漿濃度及顯著增加 HDL-膽固醇血漿濃度。再者，亦顯示在此劑量下無發生嚴重不良反應以及並無觀察到食物效應以及化合物 A 並無顯示在停止給藥上的長期殘餘影響。

【0046】 根據本發明使用之醫藥組成物較佳係給藥予有需要的個體持續 1、5、10、20、40、52、100、或 200 週。尤其較佳給藥該醫藥組成物予有需要的個體至少一週，較佳至少三週。

【0047】 於本發明之較佳具體實施例，將該醫藥組成物調配為單一單位劑型(single unit dosage form)。該單一單位劑型較佳為固體口服劑型，例如：錠劑或膠囊。較佳者，該單一單位劑型包含約 1 至 25 mg 化合物 A，較佳約 5 至 10 mg 化合物 A。尤其較佳使用固體口服劑型，例如：包含約 1 至 25 mg，較佳約 5 至 10 mg 化合物 A 之錠劑或膠囊。

【0048】 可在本發明之上下文內所使用之固體口服劑型包括除了片劑及膠囊外之其他囊片(caplet)、含片(lozenge)、丸劑、微型片劑、小丸劑(pellet)、小球(bead)及包裝在小袋中的顆粒劑。可被用於本發明之醫藥製劑的液體口服劑型包括，但不限於，飲品(drink)、溶液、飲料(beverage)、及乳液。

【0049】 用於本發明之醫藥組成物，除了化合物 A 之外，亦包含賦形劑，亦即醫藥上可接受之成分，其通常用於製備顆粒、固體或液體口服劑型製劑之醫藥技術中。

【0050】 賦形劑之種類實例包括，但不限於，黏著劑、崩解劑、潤滑劑、助流劑、填充劑和稀釋劑。本領域之技術人員可藉由常規實驗且無任何過度負擔下，就顆粒劑及/或固體口服劑型之特別所欲性質而言選擇一種或多種前述之賦形劑。

【0051】 所使用之各賦形劑的量可在本領域常規的範圍內變化。下列藉由引用方式將所有內容併入之參考文獻揭露用於調配口服劑型之技術及賦形劑。參照「醫藥賦

形劑手冊(The Handbook of Pharmaceutical Excipients)」，第 4 版，Rowe et al., Eds., 美國藥學學會(2003)；以及「雷明頓：藥學科學及實踐(Remington: The Science and Practice of Pharmacy)」，第 20 版，Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2000)。

【0052】 本發明之第三態樣係關於包含約 1 至 25 mg 化合物 A 或其醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受載體之醫藥組成物本身。較佳者，該醫藥組成物包含 5 至 10 mg 化合物 A 或其醫藥上可接受之鹽。

【0053】 化合物 A 及其醫藥上可接受之鹽以及可能的前藥可為如上所述之形式。

【0054】 該醫藥組成物較佳調配成如上所述之單一單位劑型。更佳者，該組成物調配成液體口服劑型或固體口服劑型，最佳者，為錠劑或膠囊。

【0055】 於較佳之具體實施例中，該醫藥組成物包含有約 1 至 25 mg(較佳 5 至 10 mg)化合物 A 或其醫藥上可接受之鹽的錠劑或膠囊。

【0056】 本發明之第四態樣係關於製備上述醫藥組成物之方法。可藉由本領域技術人員之公知手段製備化合物 A 之醫藥組成物。

【0057】 將進一步藉由以下非限制性實施例來說明本發明。

## 實施例

【0058】 於下列實施例中，將化合物 A 進行體外試驗 (*in vitro* assay)、離體試驗 (*ex vivo*) 及臨床試驗。針對合成化合物 A，使用國際專利申請 WO2005095409 號中所描述的方法。

【0059】

實施例 1：體外及離體試驗

體外試驗的實驗方法

(a) 製備人類血漿

【0060】 使用 0.1% EDTA 作為抗凝血劑自健康男性志願者獲得人類血液，以 3,000 rpm 在 4°C 離心 15 分鐘，收集人類血漿然後用於製備 <sup>3</sup>H-標記 HDL 或儲存在 -80°C 直到用於 CETP 試驗，如 Glenn 及 Melton 所述 (酵素學方法 (Methods in enzymology). 263; 339-351, 1996) 以人類血漿製備該經 <sup>3</sup>H-標記之 HDL。藉由比重計測量血漿的比重，且藉由添加固體 KBr 將該密度調整至 1.125 g/mL。以 100,000 rpm 在 12°C 離心 4 小時後 (轉子：100.4, Optima TLX, Beckman)， $d > 1.125$  g/mL，以 4 L Tris-食鹽水-EDTA 緩衝液 (TSE; 50 mmol/L Tris, 150 mmol/L NaCl, 2 mmol/L EDTA, pH7.4) 在 4°C 透析區分 18 小時，以 2  $\mu$  Ci/mL 的含量將 [1,2-<sup>3</sup>H(N)]-膽固醇 (37 MBq/mL) 添加至該經透析之血漿區分。於氮氣流下將管子密封且於 37°C 以輕微攪拌培養 18 小時，使得經放射性標記之膽固醇通過內生性 LCAT 而酯化。以固體 KBr 將經培養的血漿區分調整至  $d = 1.21$  g/mL，且以 100,000 rpm 在 12°C 離心 5 小時，以 2 L 之 TSE 在 4°C

透析經  $^3\text{H}$ -標記 HDL 區分 18 小時。於液體閃爍計數器中計算經  $^3\text{H}$ -標記之 HDL 的放射性。將經  $^3\text{H}$ -標記之 HDL 儲存在  $4^\circ\text{C}$  直到使用。

#### (b) CETP 試驗

【0061】 CETP 活性測定為以  $^3\text{H}$ -標記 CE 自供體 HDL 轉至受體 VLDL/LDL 的速率。以溶解在 DMSO ( $1\ \mu\text{L}$ ) 之化合物在  $37^\circ\text{C}$  預培養人類血漿 ( $94\ \mu\text{L}$ ) 24 小時，然後以  $5\ \mu\text{L}$  經  $^3\text{H}$ -標記之 HDL 在  $4^\circ\text{C}$  或  $37^\circ\text{C}$  培養 4 小時。添加  $100\ \mu\text{L}$  之磷鎢酸/ $\text{MgCl}_2$  試劑(和光純化學(Wako pure chemical))以沈澱含 apoB 之脂蛋白。以 3,000 rpm 在室溫離心 10 分鐘後，於液體閃爍計數器中計數該上清液的放射性。CETP 活性被測定為如下述將該樣品培養在  $37^\circ\text{C}$  及  $4^\circ\text{C}$  間的放射性差異： $\% \text{抑制} = 100 - \{ \text{dpm} (4^\circ\text{C} \text{ 之 DMSO} - 37^\circ\text{C} \text{ 之 測試 化合物}) / \text{dpm} (4^\circ\text{C} \text{ 之 DMSO} - 37^\circ\text{C} \text{ 之 DMSO}) \} \times 100$ ，估計達到 50% 抑制 CETP 活性 ( $\text{IC}_{50}$ ) 之濃度。

#### 【0062】

##### 離體試驗的實驗方法

##### (a) 化合物的給藥及血液的收集

將敘利亞金倉鼠 (Syrian Golden hamsters) 馴化 1 週後用於實驗。過夜禁食後，以  $10\ \text{mL/kg}$  體積口服給予動物在 0.5% 羧甲基纖維素鈉中之化合物懸浮液。以乙醚深沈麻醉下，於給藥後，自腹主動脈收集血液 3 小時，對於血清的製備，將經收集的血液移轉至含有血塊活化劑之塑膠管中，在室溫靜置 15 分鐘且離心。立即測定血清 CETP 活性。

## 【0063】

## (b) 測定離體之血清 CETP 活性

將 95  $\mu$ L 血清加入 2 個 96-孔 V-底盤中 5  $\mu$ L 之含有 1.5 mM 5,5'-二硫代双(2-硝基苯甲酸)之 0.1 mM 磷酸鈉緩衝食鹽水(pH 7.0)。將一盤培養在 4°C 且將另一盤培養在 37°C。培養 18 小時後，將各樣品與 100  $\mu$ L 用於沉澱含有脂蛋白元 B 脂蛋白試劑(磷鎢酸/MgCl<sub>2</sub>, Wako pure chemical)混合，室溫靜置 10 分鐘且離心。使用商業套組(膽固醇 E-測試，及游離膽固醇 E-測試；wako pure chemical)測量上清液中總膽固醇(TC)及游離膽固醇(FC)。以 TC 減去 FC 計算膽固醇酯(CE)。以下式測定 CETP 活性：

$$\text{CETP 活性} = [\text{CETP 轉移}]^* / [4^\circ\text{C 培養樣品之 CE 數值}]$$
$$*\text{CETP 轉移} = [4^\circ\text{C 培養樣品之 CE 數值}] - [37^\circ\text{C 培養樣品之 CE 數值}]$$

【0064】

(c) 結果

化合物 實施例#	在指定位置的結構元素				體外 IC <sub>50</sub> (μM)	離體 (%抑制)
	R1	R2	R3	R4	人類血漿 (24 小時預培養)	3 mg/kg (CMC)
化合物 A		CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	0.064	79.2
1		CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	0.21	57.5
2		CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	0.23	38.4
3		CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	0.45	5.4
4		CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	0.79	8.6
5		CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	1.7	6.2
6		CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	0.22	13.9
7		CF <sub>3</sub>		CF <sub>3</sub>	0.11	25.4
核心結構為： 						

## 【0065】

實施例 2：接受多劑量之化合物 A 或安慰劑之個體的隨機雙盲研究

研究設計

臨床研究係為在 5 組年齡在 18 至 55 歲高加索男性個體中之重複劑量研究。各個體於第 1 天接受單一口服劑量的化合物 A/安慰劑，之後於第 8 至 35 天以每日一次劑量(5 mg 化合物 A/安慰劑 - 第 1 組)或於第 8 至 28 天(1、2.5、10 及 25 mg 化合物 A/安慰劑 - 第 2 至 5 組)。於標準早餐後，在研究中心給藥所有劑量。分配各劑量組之個體以研究 10 個化合物 A 與 2 個安慰劑之比例的治療。自每一劑量之前和在整個研究中直到 336 小時之間隔至最後一次給藥後，收集用於藥物動力學和藥效動力學(CETP 活性、CETP 濃度、HDL-C、LDL-C、總膽固醇、甘油三酯)評估的血液樣品。間隔測定次藥效動力學(secondary pharmacodynamic)終點(包括脂蛋白元 A1、A2、B 和 E、HDL2-C、HDL3-C、磷脂、HDL-游離膽固醇[HDL-FC]、HDL 膽固醇酯[HDL-CE]、HDL 磷脂[HDL-PL]、HDL-三酸甘油酯[HDL-TG]和 LDL 粒徑)，直到給藥的最後一天。收集尿液以用於從劑量前和第一和最後一次給藥後長達 72 小時間隔的藥物動力學。進行貫穿這兩項研究的安全性評估(包括不良事件、血壓和脈搏率、心電圖(ECGs)、實驗室安全測試(包括醛固酮)和物理檢查)。

## 【0066】

分析方法

使用經驗證的液相層析與串聯式質譜法(LC/MS/MS)方法測定化合物 A 的血漿及尿液的濃度。兩試驗之較低定量界線(LLQ)為 0.500 ng/mL。使用經驗證的酵素免疫吸附法(ELISA)方法之 0.500 µg/mL 的較低定量界線(LLQ)測定 CETP 的血漿濃度。CETP 活性測定為以 [<sup>3</sup>H]-標記 CE 自供體 HDL 轉至受體 VLDL/LDL 的速率。將經 [<sup>3</sup>H]CE 標記之 HDL 添加至人類血漿且在 37°C 培養 4 小時，沈澱及自 HDL 分離非-HDL 脂蛋白，定量上清液之放射性含量，CETP 活性測定為樣品培養在 37°C 及 4°C 間的放射性差異。藉由使用模塊分析儀(Modular analyser (羅式診斷公司(Roche Diagnostics)))的均相酵素性比色檢定(homogenous enzymatic colorimetric assay)測量 HDL-C 及 LDL-C。藉由各別使用模塊分析儀(Roche Diagnostics)的均相酵素性比色檢定(膽固醇氧化酶過氧化物酶-過氧化物酶酚胺基比林(cholesterol oxidase peroxidase-peroxidase aninophenazone phenol [CHOP-PAP]))方法及甘油磷酸氧化酶[GPO-PAP]方法測量總膽固醇及三酸甘油酯。藉由免疫比濁法使用自羅爾夫·格雷納生化公司(Rolf Greiner Biochemica(德國 Germany))試劑及自西門子(Siemens (Germany))N-缺輔基蛋白標準血清測量 ApoA1、ApoA2、ApoB 及 ApoE。藉由梯度凝膠電泳測定 LDL 粒子大小。以結合型超速離心沉澱方法(β 定量)分離 HDL 區分，然後藉由進一步超速離心分離 HDL-2 及 HDL-3 區分。使用酵素方法及自(Diasys 診斷公司(Diasys Diagnostics (Germany)))的試劑測量 HDL 中總膽固醇、HDL-2

及 HLD-3 區分、HDL 區分中游離膽固醇、HDL 區分中三酸甘油酯及血漿中磷脂質及 HDL 區分。於 Olympus AU600 自動分析儀上進行該測量且各別使用來自 Roche Diagnostics(總膽固醇、三酸甘油酯)及 Diasys Diagnostics(游離膽固醇、磷脂質)的次標準品校正。酯化膽固醇計算為總膽固醇及游離膽固醇間的差異。

### 【0067】

#### 統計分析

基於現實的考量而非統計力量來選擇本研究的樣本大小。各組中受試者的數量被認為是足夠的以評估各研究的主要目標。由計算機產生的隨機編碼方式將受試者分配為各組中化合物 A 組或安慰劑組。藉由使用 WinNonlin 軟體版本 4.1(Pharsight 公司，美國)的非現象(non-compartmental)方法測定藥物動力學參數。藉使用描述性統計的治療組列出並總結所有數據。在這項研究中，使用方差分析模型(ANOVA model)將從基線最大百分比的變化，在每個劑量水平的化合物 A 與合併安慰劑組相比。使用 SAS 版本 6.12 或更高(SAS 研究所公司，美國)進行所有的統計分析。

### 【0068】

#### 藥物動力學結果

在該研究中，血漿濃度顯出大約與以下自 1 至 25 mg 的單一劑量成正比增加，雖然以穩定態：各別在  $C_{min,ss}$ 、 $AUC_{0-\tau,ss}$  及  $C_{max,ss}$  中 7 倍、9 倍和 12 倍增加觀察到非比例

性，在劑量 25 倍的增加。 $T_{max}$  與給藥後 4 至 6 小時中值 (median values) 的劑量無關。變異為中度伴隨  $C_{max}$ 、 $C_{min}$ 、AUC 參數之 CVs 為  $\leq 33\%$  的單一和多劑量。波谷濃度的目視檢查提出化合物 A 在 1 至 2 週的每日劑量內趨於穩定態。伴隨最後劑量的化合物 A 平均終末半衰期為 121 至 151 小時，此與劑量無關。於 5 至 25 mg 化合物 A 的各別單一劑量和多劑量間觀察到類似的半衰期。化合物 A 以劑量依賴方式之每日一次的劑量累積，具有大約在 1 mg 之 6 倍增加至在 25 mg 之 2 倍增加。

#### 【0069】

#### 藥效動力學結果

基準藥效動力學參數在該研究中治療組中具有良好平衡。化合物 A 以單一劑量及重複劑量兩者之劑量依賴方式強烈地抑制 CETP 活性。觀察到由於 2.5、5、10 至 25 mg 之每日一次化合物 A 的重複劑量而接近完全 CETP 抑制 (~92 至 99%) (表 1)。在全部重複劑量期間皆維持此抑制程度，且在每日一次劑量的一週內達到各劑量的最大功效。在最後劑量後的抑制持續時間為劑量依賴性，具有二週的最低劑量 (1 mg) 接近基準線含量的活性，但仍在 10 及 25 mg 劑量的二週時低於基準線約 50%。儘管 CETP 活性隨化合物 A 劑量而減少，CETP 濃度以單一及多劑量兩者的劑量依賴性方式增加。於 3 週以 10 mg 及 25 mg 的每日一次化合物 A 的劑量後，CETP 濃度自基準線增加 2.5 至 2.8 倍。CETP 濃度與血漿藥物濃度平行下降。隨著停止化合物 A

劑量，在 1 mg 及 5 mg 化合物 A 之 2 週內，該濃度接近基準線數值，而濃度仍高於 10 mg 及 25 mg 化合物 A 之 2 週內的基準線約 1.4 倍。在所有化合物 A 劑量含量(1 至 25 mg)，CETP 活性及 CETP 濃度的最大百分比改變係統計上顯著不同於安慰劑 ( $p < 0.0001$ )。

HDL-C 濃度係以多劑量之劑量依賴性方式增加，在 2.5 至 25 mg 劑量的每日一次化合物 A 使得自 HDL-C 基準線顯著增加約 96% 高達至 140%。LDL-C 濃度以劑量依賴性方式減少，在 2.5 至 25 mg 的每日一次化合物 A 之後具有自基準線最大減少約 40% 至 53%。該改變自基準線的最大百分比係統計上顯著不同於安慰劑 ( $p < 0.0001$ )，對於 HDL-C，5 至 25 mg 每日一次化合物 A 劑量，以及對於 LDL-C，10 和 25 mg。HDL-C 和 LDL-C 的濃度隨著與 CETP 抑制劑的損失相一致之化合物 A 劑量停止給藥開始向基線返回。有趨勢指向 Apo A-1、Apo E、HDL2-C 和 HDL 3-C 中與劑量相關的增加，以及 Apo B 濃度的減少。對於這些變量變異是高的；然而，該數據表明以每日一次 5 至 10 mg 的化合物 A 可達成最大功效。在 Apo A2 或磷脂質為無劑量相關的趨勢，但也有在整個 1 至 10 mg 劑量範圍中，在 HDL-FC、HDL-CE 和 HDL-PL 上為與劑量相關的增加以及在 HDL-TG 上減少，注意到在 25 mg 的化合物 A 則沒有進一步的變化。在 LDL 顆粒大小上並無值得關注的變化。此外，並無任何藥物動力學可變量上食物、年齡、性別或族群的相關效應的證據。

## 【0070】

## 安全性

達每日一次 25 mg 的重複劑量在所有個體中具有良好耐受性。並無嚴重不良事件且無個體因為不良事件而退出。在血壓或心跳速率、ECG 可變量、身體檢查或實驗室安全性試驗並無臨床上顯著影響。特別是，化合物 A 並不影響血清電解質或醛固酮濃度。

## 【0071】

表 1. 在高加索男性健康個體中，重複口服劑量後化合物 A 主要藥物動力學的可變量自基準線的最大百分比變化

自基準線的 最大%變 化:	安慰劑 (第 1 組) N=1	安慰劑 (第 2 至 5 組) N=8	化合物 A 劑量(每日一次)				
			1 mg N=10	2.5 mg N=10	5 mg N=10	10 mg N=10	25mg N=10
穩定狀態 數據							
CETP 活性	21.3	-8.9 (14.7)	-66.5 (6.4)	-91.6 (6.4)	-90.9 (7.1)	-97.6 (2.9)	-99.4 (1.1)
CETP 濃度	34.9	19.5 (18.4)	128 (34.3)	144 (22.3)	215 (50.9)	249 (49.6)	280 (47.4)
HDL-C 濃 度	-2.7	10.7 (20.5)	37.9 (20.6)	95.6 (30.4)	118 (33.2)	140 (36.4)	136 (43.9)
LDL-C 濃 度	25.0	-8.8 (20.8)	-29.6 (6.9)	-39.1 (14.3)	-41.7 (11.4)	-43.6 (14.6)	-53.2 (15.0)
總膽固醇	1.4	-8.1 (18.1)	-12.7 (7.1)	-7.9 (14.2)	-1.4 (12.4)	3.7 (18.2)	7.5 (17.2)
三酸甘油 酯	-28.8	-46.1 (20.9)	-50.2 (16.2)	-45.8 (16.5)	-20.3 (20.2)	-22.2 (19.9)	-31.4 (25.8)

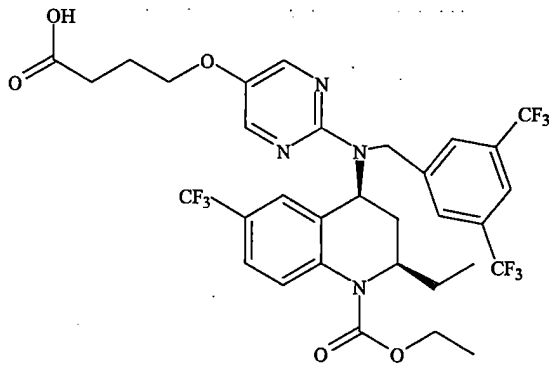
數值是平均值(SD)

第 1 組接受 5 mg 化合物 A/安慰劑於第 1 天及第 8 至 42 天。

第 2 至 5 組接受 1、2.5、10 及 25 mg 化合物 A/安慰劑於第 1 天及第 8 至 35 天。

## 【 0072 】

化合物 A 的化學名稱及化學式



{4-[(2-[[3,5-雙(三氟甲基)苯甲基][(2R,4S)-1-(乙氧基羰基)-2-乙基-6-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫喹啉-4-基]胺基}嘧啶-5-基)氧基]丁酸}

## 【 0073 】

## 參考文獻

1. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA. 2009;302:1993-2000.
2. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;13:1670-1681.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics - 2012 Update: A report from the American Heart Association. Circulation. 2012;125:e12-e230.
4. Johannsen TH, Frikke-Schmidt R, Schou J, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetic inhibition of CETP, ischemic

vascular disease and mortality, and possible adverse effects. *J Am Coll Cardio.* 2012;60:2041-2048.

5. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet.* 2012;380:572-580.

6. Thompson A, Di Angelantonio E, Sarwar N, Erqou S, Saleheen D, Dullaart RPF, Keavney B, Ye Z, Danesh J. *JAMA.* 2008;299:2777-2788.

7. Ridker PM, Pare G, Parker AN, Zee RYL, Miletich JP, Chasman DI. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2:26-33.

8. Okamoto H, Yonemori F, Wakitani K, Minowa T, Maeda K, Shinkai H. A cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits. *Nature.* 2000;406:203-207.

9. Barter PJ, Rye KA. Cholesteryl ester transfer protein inhibition as a strategy to reduce cardiovascular risk. *J Lipid Res.* 2012;53:1755-1766.

10. Bochem AE, Kuivenhoven JA, Stroes ESG. The promise of cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibition in the treatment of cardiovascular disease. *Curr Pharm Des.* 2013;19:3143-3149.

11. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 2007;357:21009-2122.

12. Kastelein JJP, van Leuven SI, Burgess L et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2007;356:1620-1630.
13. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Brennan DM, Tardif J-C, Nissen SE. Cholesteryl ester transfer protein inhibition, high-density lipoprotein raising, and progression of coronary atherosclerosis. Insights from ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation). *Circulation.* 2008;118:2506-2514.
14. Vergeer M, Bots ML, van Leuven SI, Basart DC, Sijbrands EJ, Evans GW, Grobbee DE, Visseren FL, Stalenhoef AF, Stroes ES, Kastelein JJP. Cholesteryl ester transfer protein inhibitor torcetrapib and off-target toxicity: pooled analysis of the rating atherosclerotic disease change by imaging with a new CETP inhibitor (RADIANCE) trials. *Circulation.* 2008;118:2515-2522.
15. Forrest MJ, Bloomfield D, Briscoe RJ et al. Torcetrapib-induced blood pressure elevation is independent of CETP inhibition and is accompanied by increasing circulating levels of aldosterone. *Br J Pharmacol.* 2008;154:1465-1473.
16. Simic B, Hermann M, Shaw SG et al. Torcetrapib impairs endothelial function in hypertension. *Eur Heart J.* 2012;33:1615-1624.

17. Barter PJ, Rye K-A, Beltangady MS et al. Relationship between atorvastatin dose and the harm caused by torcetrapib. *J Lipid Res.* 2012;53:2436-2442.
18. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M et al. Effects of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2089-2099.
19. Stein EA, Stroes ES, Steiner G, et al. Safety and tolerability of dalcetrapib. *Am J Cardiol.* 2009;104:82-91.
20. Lüscher TF, Taddei S, Kaski JC, et al. Vascular effects and safety of dalcetrapib in patients with or at risk of coronary heart disease: the dal-VESSEL randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2012;33:857-65.
21. Krishna R, Bergman AJ, Fallon et al. Multiple-dose pharmacodynamics and pharmacokinetics of anacetrapib, a potent cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor, in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84:679-683.
22. Bloomfield D, Carlson GL, Aditi Sapre BS et al. Efficacy and safety of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib as monotherapy and coadministered with atorvastatin in dyslipidemic patients. *Am Heart J.* 2009;157:352-360.
23. Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJP et al. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol.

JAMA. 2011;306:2099-2109.

24. Dansky HM, Bloomfield D, Gibbons P et al. Efficacy and safety after cessation of treatment with the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib (MK-0859) in patients with primary hypercholesterolemia or mixed hyperlipidemia. *Am Heart J.* 2011;162:708-716.

25. Florvall G, Basu S, Larsson A. Apolipoprotein A1 is a stronger prognostic marker than HDL and LDL cholesterol for cardiovascular disease and mortality in elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:1262-1266.

26. Walldius G, Jungner I. Rationale for using apolipoprotein B and apolipoproteins A-1 as indicators of cardiac risk and as targets for lipid-lowering therapy. *Eur Heart J.* 2005;26:210-212.

27. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thiry-person/ten-country panel. *J Intern Med.* 2006;259:247-258.

28. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010;31:2844-2853.

29. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) and risk of myocardial infarction - genetic epidemiologic evidence of causality. *Scand J Clin Lab Invest.*

2011;71:87-93.

30. The Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke and nonvascular mortality. JAMA. 2009;302:412-423.

31. Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: The Copenhagen city heart study. Circulation. 2008;117:176-184.

32. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. N Engl J Med. 2013;368:503-512.

33. Jaeger BR, Richter Y, Nagel E et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2009;6:229-239.

34. Krishna, Garg A, Panebianco D et al. Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of anacetrapib, a potent cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor, in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2009;68:535-545.

**【符號說明】**

無。

I651086

# 發明摘要

※申請案號：104103678

※申請日：104.2.4

※IPC 分類：A61K31/506 (2006.01)  
C07D401/12 (2006.01)  
A61P3/06 (2006.01)

## 【發明名稱】(中文/英文)

用以治療或預防心血管疾病之膽固醇酯轉蛋白質

(CETP)抑制劑及包含該抑制劑之醫藥組成物

CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN (CETP)

INHIBITOR AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

COMPRISING SAID INHIBITOR FOR USE IN THE

TREATMENT OR PREVENTION OF CARDIOVASCULAR

DISEASES

## 【中文】

本發明係關於膽固醇酯轉蛋白質(CETP)抑制劑用以治療患有心血管疾病或具有增加心血管疾病風險的個體，尤其是高血脂症或混合型異常血脂症。本發明之進一步態樣係關於用以治療患有心血管疾病或具有增加心血管疾病風險的個體之醫藥組成物，其中該組成物包含治療有效量之CETP抑制劑。

## 【英文】

The present invention relates to a cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor for use in the treatment of subjects suffering from or having an increased risk for cardiovascular diseases, in particular hyperlipidemia or mixed dyslipidemia. A further aspect of the present invention relates to a pharmaceutical composition for use in the treatment of subjects suffering from or having an increased risk for cardiovascular diseases, wherein the composition comprises a therapeutically effective amount of said CETP inhibitor.

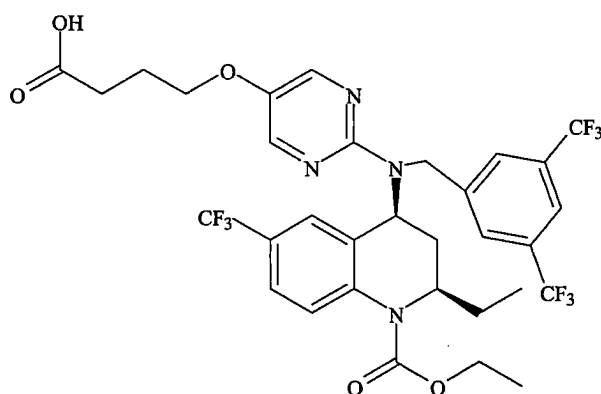
## 【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

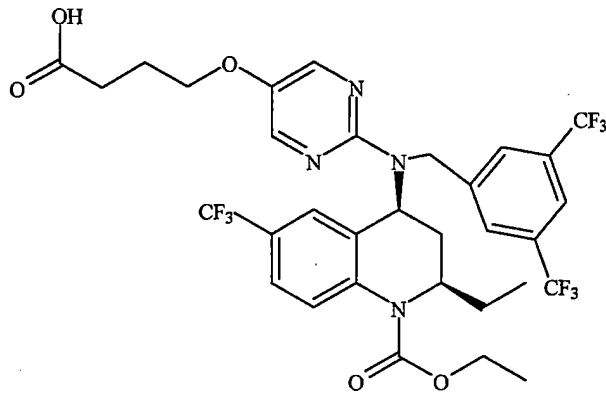
本案無圖式。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



## 申請專利範圍

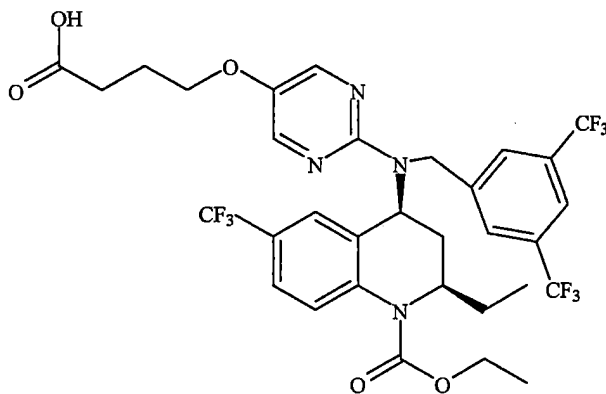
1. 一種下式化合物(以下稱為化合物 A)或其醫藥上可接受之鹽的用途，



- 係用於製造藥劑，該藥劑係用以治療患有心血管疾病或具有增加心血管疾病風險的個體，其中，待投予至該個體的化合物 A 劑量係每日約 1mg 至 25 mg 之範圍。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中，該待投予至有需要之個體的化合物 A 劑量係每日約 5mg 至 10 mg 之範圍。
  3. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中，該待投予至有需要個體之化合物 A 劑量係每日約 5 mg 或每日約 10 mg。
  4. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中，將該藥劑投予至有需要個體持續 1、5、10、20、40、52、100、或 200 週。
  5. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中，將該藥劑投予至有需要個體至少一週，或至少三週。
  6. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中，該藥劑係

用以治療患有高血脂症或混合型異常血脂症或具有增加高血脂症或混合型異常血脂症風險的個體。

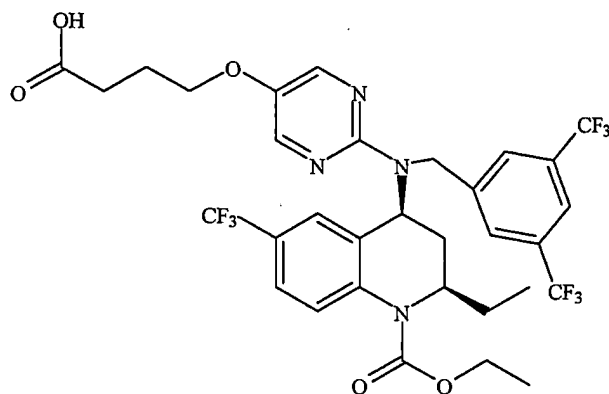
7. 一種醫藥組成物之用途，係用於製造用以治療患有心血管疾病或具有增加心血管疾病風險的個體之藥劑，其中，該醫藥組成物包含治療有效量之下列化合物(以下稱為化合物 A)或其醫藥上可接受之鹽：



以及醫藥上可接受之賦形劑，其中，該藥劑係口服投予至有需要個體，以及其中，該投予至該個體之化合物 A 劑量係每日約 1 至 25 mg 之範圍。

8. 如申請專利範圍第 7 項所述之用途，其中，該投予至有需要個體之化合物 A 劑量係每日約 5mg 至 10 mg 之範圍。
9. 如申請專利範圍第 7 項所述之用途，其中，該投予至有需要個體之化合物 A 劑量係每日約 5 mg 或每日約 10 mg。
10. 如申請專利範圍第 7 項所述之用途，其中，該藥劑投予至該有需要個體持續 1、5、10、20、40、52、100、或 200 週。

11. 如申請專利範圍第 7 項所述之用途，其中，該藥劑投予至該有需要個體至少一週，或至少三週。
12. 如申請專利範圍第 7 項所述之用途，其中，該藥劑調配為單一單位劑型。
13. 如申請專利範圍第 12 項所述之用途，其中，該單一單位劑型包含約 1mg 至 25 mg、約 5mg 至 10 mg、約 5 mg 或約 10 mg 之化合物 A。
14. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中，該藥劑調配為固體口服劑型。
15. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中，該藥劑調配為錠劑或膠囊。
16. 如申請專利範圍第 7 項所述之用途，其中該藥劑係用以治療患有高血脂症或混合型異常血脂症或具有增加高血脂症或混合型異常血脂症風險之個體。
17. 一種醫藥組成物，其包含約 1mg 至 25 mg 之下式化合物(以下稱為化合物 A)或其醫藥上可接受之鹽，



以及醫藥上可接受賦形劑。

18. 如申請專利範圍第 17 項所述之醫藥組成物，其中，該

組成物包含約 5mg 至 10 mg 之化合物 A。

19. 如申請專利範圍第 17 項所述之醫藥組成物，其中，該組成物包含約 5 mg 之化合物 A 或約 10 mg 之化合物 A。
20. 如申請專利範圍第 17 項所述之醫藥組成物，其中，該組成物調配為單一單位劑型。
21. 如申請專利範圍第 17 項所述之醫藥組成物，其中，該組成物調配為液體口服劑型或固體口服劑型。
22. 如申請專利範圍第 21 項所述之醫藥組成物，其中，該組成物調配為錠劑或膠囊。