



УКРАЇНА

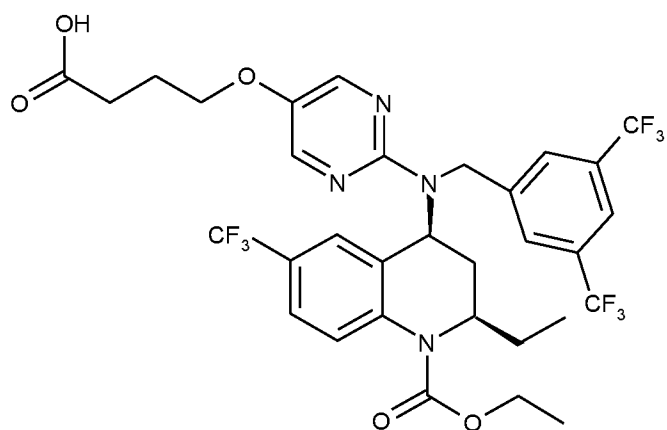
(19) **UA** (11) **120922** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)**A61K 31/473** (2006.01)**A61K 31/506** (2006.01)**A61P 9/00****A61P 3/06** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2016 09188	(72) Винахідник(и): Форд Джон (GB), Раунд Патрик (GB), Кастелейн Йохн (NL), Кавагуті Атсухіро (JP), Томіясу Коїті (JP), Ока Козо (JP)
(22) Дата подання заявки: 05.02.2014	(73) Власник(и): ДЕЗИМА ФАРМА Б.В., Minervum 7061, 4817ZK Breda, Netherlands (NL)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.03.2020	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.01.2017, Бюл.№ 1	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2005/095409 A2, 13.10.2005 Nicholls S.J., Brewer H.B., Kastelein J.J., Krueger K.A., Wang M.D., Shao M., Hu B., McErlean E., Nissen S.E. Effects of the CETP Inhibitor Evacetrapib Administered as Monotherapy or in Combination With Statins on HDL and LDL Cholesterol. A Randomized Controlled Trial / S.J. Nicholls, H.B. Brewer, J.J. Kastelein, K.A. Krueger, M.D. Wang, M. Shao, B. Hu, E. McErlean, S.E. Nissen // JAMA. - November 16, 2011. - Vol 306, No.19. - P.2099-2109
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.03.2020, Бюл.№ 5	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/NL2014/050068, 05.02.2014	

(54) ІНГІБІТОР БІЛКА-ПЕРЕНОСНИКА ЕФІРУ ХОЛЕСТЕРИНУ (СЕТР) І ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ, ЯКІ МІСТЯТЬ ВКАЗАНИЙ ІНГІБІТОР, ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ЛІКУВАННІ АБО ЗАПОБІГАННІ СЕРЦЕВО-СУДИННИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ**(57) Реферат:**

Винахід належить до фармацевтики і стосується фармацевтичної композиції, призначеної для застосування в лікуванні суб'єктів, що страждають або мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема гіперліпідемії або змішаної дисліпідемії, причому вказана композиція містить терапевтично ефективну кількість інгібітору білка-переносника ефіру холестерину (СЕТР) - Сполуки А формули

UA 120922 C2



або її фармацевтично прийнятної солі.

Галузь техніки

Даний винахід стосується інгібітора білка-переносника ефіру холестерину (СЕТР) і фармацевтичного препарату, що містить вказаний інгібітор СЕТР для застосування в лікуванні суб'єктів, що страждають або мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема гіперліпідемії або змішаної дисліпідемії.

Рівень техніки

Результати проспективних епідеміологічних досліджень виявили сильний зв'язок між рівнями холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ-ХС) і ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) (1). Наступне застосування терапії з використанням статинів для зменшення згаданих атерогенних рівнів ЛПНЩ-ХС призвело до помітного зниження захворюваності і смертності, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями: зменшення ЛПНЩ-ХС на кожний 1 ммоль/л призводить приблизно до 22 % зниження кількості серцево-судинних явищ і 10 % зменшення смертності від усіх причин (2). Незважаючи на ці вражаючі переваги дотепер зберігається значний залишковий тягар захворювань, що дуже впливає як на окремих пацієнтів, так і на глобальні витрати охорони здоров'я (3). Для подальшого зниження залишкового ризику ССЗ у пацієнтів необхідні нові терапевтичні засоби.

Один новий підхід, який дозволяє знижувати рівень ЛПНЩ-ХС і підвищувати рівень ЛПВЩ-ХС, полягає в інгібуванні білка-переносника ефіру холестерину (СЕТР). СЕТР являє собою білок плазми крові, який секретується в основному печінкою і жировою тканиною. СЕТР опосередковує перенесення ефіру холестерину від ЛПВЩ до частинок, які містять аполіпопротеїн В (апоВ) (в основному ЛПНЩ і ЛПОНГ) в обмін на тригліцериди, зменшуючи тим самим вміст холестерину в ЛПВЩ на користь того, який входить до складу ЛП(О)НГ. Відповідно, було висловлено припущення, що інгібування СЕТР зберігає ефіри холестерину в ЛПВЩ-ХС і зменшує вміст холестерину атерогенної фракції апоВ.

Незважаючи на наявність доказів, що підтверджують перспективність інгібування СЕТР у зниженні серцево-судинної захворюваності, клінічна розробка інгібіторів СЕТР не була ефективною. Першою сполукою, випробування якої перейшли до клінічних досліджень фази 3, був торцетрапіб, який вводили в дозі 60 мг. Було показано, що торцетрапіб збільшує ЛПВЩ-ХС на 72 % і знижує ЛПНЩ на 25 %, однак надалі він був знятий з розробки внаслідок проблем безпеки, включаючи несподіване збільшення кількості серцево-судинних явищ і смертельних випадків при використанні в комбінації з аторвастатином, у порівнянні з аторвастатином окремо (11).

Незважаючи на те, що механізм вказаних явищ до кінця не вивчений, існує все більше доказів того, що вони, можливо, були викликані побічними ефектами торцетрапібу, такими як підвищений артеріальний тиск, зміна концентрацій електролітів (збільшення концентрації натрію і бікарбонату і зменшення концентрації калію) і збільшення концентрації альдостерону, що узгоджується з його мінералокортикоїдною активністю (11, 12, 13, 14, 15). Також є докази, отримані в дослідженнях на тваринах, які вказують на те, що торцетрапіб підвищує експресію ендотеліну-1, який, як було припущено, сприяв гаданому (незначному) збільшенню числа випадків смерті від раку в дослідженні ILLUMINATE (16, 17). Ці спостереження можуть бути пов'язані з відносно високою дозою торцетрапібу.

Згодом, інший інгібітор СЕТР, далцетрапіб, проходив випробування в клінічних дослідженнях фази 2b. Було показано, що далцетрапіб є слабким інгібітором, який збільшував ЛПВЩ-ХС на 30-40 % з мінімальним впливом на концентрації ЛПНЩ, однак він, очевидно, не викликав побічних ефектів, подібних до таких торцетрапібу (18, 19, 20). Деякий час назад розробка далцетрапібу також була припинена через безрезультатність у дослідженні фази 3, у якому препарат вводили в дозі 600 мг. Відсутність ефективності, імовірно, була пов'язана зі слабким інгібуванням СЕТР (18).

Два інші інгібітори СЕТР, анацетрапіб і евацетрапіб, на даний час проходять випробування в клінічних дослідженнях фази 3. Дані, отримані в клінічних дослідженнях фази 2, свідчать про те, що обидві сполуки є інгібіторами СЕТР, які не мають мінералокортикоїдної активності. Було показано, що анацетрапіб у дозі 200 мг один раз на добу збільшує ЛПВЩ-ХС на 97 % і знижує рівень ЛПНЩ-ХС на 36 % у здорових суб'єктів натще (21), також було показано, що анацетрапіб у дозі 150 мг один раз на добу збільшує ЛПВЩ-ХС на 139 % і знижує ЛПНЩ-ХС на 40 % у пацієнтів (22). Було показано, що евацетрапіб (500 мг один раз на добу у вигляді монотерапії в пацієнтів) збільшує ЛПВЩ-ХС на 129 % і знижує ЛПНЩ-ХС на 36 % (23).

Однократна добова доза анацетрапібу 100 мг проходить клінічну оцінку в здійснюваних на даний момент клінічних дослідженнях фази 3, у той час як для евацетрапібу на даний час оцінюється однократна добова доза 130 мг. Вказані відносно високі кількості активних інгредієнтів можуть призвести до ряду проблем.

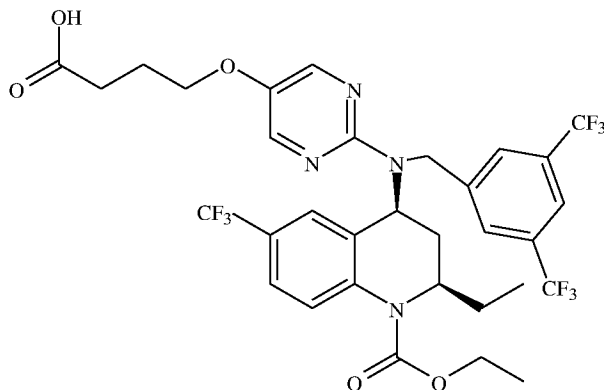
У зв'язку з тим, що вводити потрібно відносно велику кількість вказаних вище інгібіторів CETP, тверді лікарські форми для перорального введення, такі як таблетки або капсули, будуть мати відносно великий розмір. Великий розмір викликає проблеми із проковтуванням таких таблеток і капсул. В іншому варіанті може бути вибране введення декількох невеликих таблеток або капсул. Однак це впливає на прихильність пацієнтів до схеми лікування і вартість лікування.

Ще один недолік використання існуючих на даний час інгібіторів CETP полягає в тому, що через відносно високе дозування, яке повинне бути використане для того, щоб досягти інгібування CETP, може виникнути велика кількість і більш сильні побічні ефекти. Це може вплинути як на фізичне самопочуття пацієнта, так і на прихильність пацієнта до схеми лікування. Більше того, через нижчу біологічну доступність відомих інгібіторів CETP може мати місце мінливість фармакокінетичних параметрів між суб'єктами. Також через те, що для досягнення ефективності відомі інгібітори CETP (наприклад, анацетрапіб) повинні бути введені у високій дозі, виведення інгібіторів CETP з організму займе декілька років (див. посилання The American Journal of Cardiology available online 4 October 2013: Evaluation of Lipids, Drug Concentration, and Safety Parameters Following Cessation of Treatment With the Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitor Anacetrapib in Patients With or at High Risk for Coronary Heart Disease Antonio M. Gotto Jr. et al.).

Отже, залишається потреба в забезпеченні ефективного і добре переносимого інгібітору CETP і його фармацевтичної композиції, яка не виявляє вищезгаданих недоліків.

Короткий виклад суті винаходу

Згідно з першим аспектом даний винахід стосується сполуки:



(яка далі називається сполука А) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування в лікуванні суб'єктів, що страждають або мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань, причому доза сполуки А, яку вводять вказаним суб'єктам, знаходиться в діапазоні від 1 до 25 мг на добу.

Згідно із другим аспектом даний винахід стосується фармацевтичної композиції, призначеної для застосування в лікуванні суб'єктів, що страждають або мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань, причому вказана композиція містить терапевтично ефективну кількість сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі разом з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною. Доза сполуки А для введення суб'єктам у складі фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу переважно знаходиться в діапазоні приблизно від 1 до 25 мг на добу.

Результати клінічних досліджень показали, що сполука А є ефективним інгібітором CETP. У порівнянні з іншими відомими інгібіторами CETP лише відносно низька доза сполуки А необхідна, щоб досягти майже повного інгібування CETP. Було встановлено, що багаторазові добові дози не більше 2,5 мг сполуки А були достатніми, щоб забезпечити повне інгібування CETP. Вказані дозування являють собою значно більш низькі дози, ніж ті, які повинні були бути використані для інших інгібіторів CETP.

У клінічних дослідженнях також було показано, що сполука А гарно переноситься і не викликає серйозних побічних ефектів. Наприклад, не спостерігали клінічно значимого впливу на артеріальний тиск або частоту серцевих скорочень, також сполука А, очевидно, не виявляє впливу на концентрації електролітів або альдостерону в сироватці крові. Результати клінічних досліджень також показали, що прийом їжі не виявляє негативного впливу на сполуку А і що в вказаній дозі вона не виявляє тривалого залишкового впливу після припинення прийому препарату.

Згідно із третім аспектом даний винахід стосується фармацевтичної композиції *per se*, причому вказана композиція містить від 1 до 25 мг сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

5 Згідно із четвертим аспектом даний винахід стосується способу одержання вказаної композиції.

Визначення

У даній заявці термін "фармацевтична композиція" має звичайне значення і стосується композиції, яка є фармацевтично прийнятною.

10 У даній заявці термін "фармацевтично прийнятний" має звичайне значення і стосується сполук, матеріалів, композицій і/або лікарських форм, які, у межах доцільного медичного показання, придатні для контакту із тканинами ссавців, особливо людей, не викликаючи надмірної токсичності, подразнення, алергійної реакції і інших проблемних ускладнень, співвимірних з розумним співвідношенням користь/ризик.

15 У даній заявці термін "терапевтично ефективна кількість" має звичайне значення і стосується кількості або концентрації, яка ефективна для одержання бажаної дії в ссавців, наприклад, для зменшення, усунення, лікування, запобігання або контролю симптомів захворювання або умови, що впливає на ссавця, зокрема, людину.

20 Термін "контролюючий" призначений для позначення всіх процесів, при яких може мати місце уповільнення, переривання, затримка або припинення прогресування захворювань і станів, що впливають на ссавця. Однак термін "контролюючий" не обов'язково означає повне усунення всіх симптомів захворювання і стану і не включає профілактичне лікування.

У даній заявці термін "допоміжна речовина" має звичайне значення і стосується фармацевтично прийнятного інгредієнту, який зазвичай використовують у фармацевтичній технології для одержання грануляту, твердого або рідкого фармацевтичного складу для перорального прийому.

У даній заявці термін "сіль" має звичайне значення і включає киснево-адитивні і основні солі сполуки А.

Термін "підвищений ризик" має звичайне значення і стосується ситуації в суб'єкта, переважно людини, при якій індивідууми, чоловічої або жіночої статі, мають рівень ЛПВЩ-ХС вище 2,6 ммоль/л так, що вони зазнають підвищеного ризику розвитку серцево-судинного явища, у порівнянні з індивідуумами, що мають більш низькі рівні.

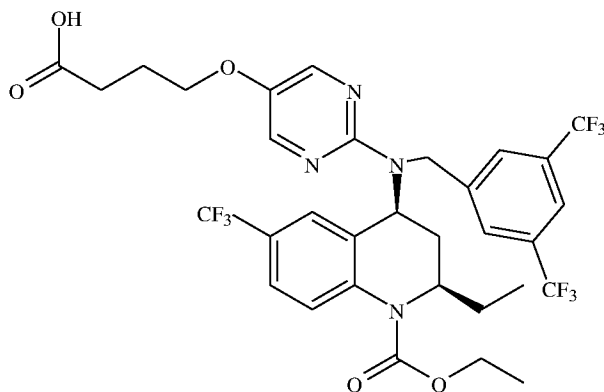
У даній заявці термін "лікування" має звичайне значення і стосується лікувального, поліативного і профілактичного лікування.

35 Термін "серцево-судинне захворювання" має звичайне значення і включає атеросклероз, захворювання периферичних кровоносних судин, гіперліпідемію, змішану дисліпідемію, беталіпопротеїнемію, гіпоальфаліпопротеїнемію, гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію, сімейну гіперхолестеринемію, стенокардію, ішемію, ішемію міокарда, інсульт, інфаркт міокарда, ушкодження в результаті повторної перфузії, повторний стеноз після пластичної операції на судинах, гіпертензію, церебральний інфаркт і церебральний інсульт.

40 Термін "стандартна дозована форма" має звичайне значення і стосується лікарської форми, яка при введенні суб'єктові, переважно людині, може бути ефективною і яка може бути легко оброблена і упакована, залишаючись фізично і хімічно стабільною стандартною дозою, що містить терапевтичний агент, тобто сполуку А.

Детальний опис винаходу

45 Згідно з першим аспектом даний винахід стосується сполуки:



(яка далі називається сполука А) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування в лікуванні суб'єктів, переважно людей, що страждають або мають підвищений ризик розвитку

серцево-судинних захворювань, причому доза сполуки А, що вводиться вказаним суб'єктам, знаходиться в діапазоні приблизно від 1 до 25 мг на добу.

Сполуку А по суті вже було описано в заявці на Європейський патент EP1730152, у якій вона була ідентифікована як інгібітор СЕТР серед багатьох інших інгібіторів СЕТР. На даний час несподівано виявили, що сполука А має винятково гарні фармакодинамічні і фармакокінетичні властивості в порівнянні з іншими інгібіторами СЕТР, згаданими в EP1730152 або використаними в клінічних умовах, зокрема, сполука А має несподівано кращу біодоступність, ніж інші відомі інгібітори СЕТР. Також було виявлено, що сполука А може бути ефективно використана в клінічних умовах у відносно низькій дозі приблизно від 1 до 25 мг на добу, переважно від 1 до не більше ніж і включно 10 мг на добу. Вказані дози переважно вводять у вигляді фармацевтичної композиції, що містить сполуку А і допоміжну речовину. У попередньому рівні техніки відсутні згадування або вказівки того, що інгібітори СЕТР можна ефективно використовувати в вказаній низькій дозі. У цьому зв'язку наведене посилання на анацетрапіб і евацетрапіб, які обидва в клінічних умовах вимагають введення в дозі більше 100 мг один раз на добу.

Переважно використовують дозу сполуки А приблизно від 5 і аж до і включно 10 мг на добу, в іншому варіанті сполуку А використовують у дозі приблизно 5 мг, приблизно 10 мг або приблизно 25 мг.

Результати клінічних досліджень показали, що в вказаному діапазоні дозувань приблизно від 1 до 25 мг на добу може бути досягнуте майже повне інгібування СЕТР, значне підвищення концентрації ЛПВЩ-ХС і значне зниження рівнів ЛПНЩ-ХС у пацієнтів, яким вводили сполуку А. Результати клінічних досліджень також показали, що вказані ефекти виникають безпосередньо після введення однократної дози сполуки А.

Однак сполуку А переважно вводять суб'єктові, який має потребу в сполуці А, протягом тривалих періодів часу у вигляді однократної добової дози приблизно від 1 до 25 мг, переважно у вигляді однократної добової дози приблизно від 5 до 10 мг. Переважно сполуку А вводять суб'єктові, який має потребу в сполуці А, у добовій дозі приблизно від 1 до 25 мг, переважно приблизно від 5 до 10 мг протягом 1, 5, 10, 20, 40 52, 100 або 200 тижнів.

Особливо переважним є введення дози від 1 до 25 мг на добу суб'єктові, який потребує цього, тобто індивідуумові, що страждає серцево-судинними захворюваннями, або індивідуумові, що має підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань, протягом щонайменше одного тижня, переважно щонайменше трьох тижнів.

Результати клінічних досліджень також виявили, що при введенні відносно низької дози сполуки А приблизно від 1 до 25 мг на добу, переважно приблизно від 5 до 10 мг на добу, серйозні небажані явища не розвивалися. Наприклад, не було виявлено клінічно значимого впливу на спостережувані показники артеріального тиску або частоти серцевих скорочень, сполука А в вказаній дозі, мабуть, також не виявляла небажаного впливу на концентрації електrolітів або альдостерону в сироватці крові. Також було показано, що прийом їжі не виявляє негативного впливу на сполуку А в вказаній добовій дозі і що в вказаній дозі сполука А не виявляє тривалого залишкового впливу при припиненні дозування внаслідок неповного виведення препарату.

Сполука А у дозі приблизно від 1 до 25 мг на добу, переважно в дозі приблизно від 5 до 10 мг, особливо добре підходить для застосування в лікуванні індивідуумів, що страждають або мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань, таких як артеріосклероз, захворювання периферичних кровоносних судин, гіперліпідемія, змішана дисліпідемія, гіпербеталіпопротеїнемія, гіпоальфаліпопротеїнемія, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, сімейна гіперхолестеринемія, стенокардія, ішемія, ішемія міокарда, інсульт, інфаркт міокарда, ушкодження в результаті повторної перфузії, повторний стеноз пластичної операції на судинах, гіпертензія, церебральний інфаркт і церебральний інсульт.

Через істотне зниження активності СЕТР, істотного зниження концентрації ЛПНЩ-ХС у плазмі крові і значного збільшення концентрації ЛПВЩ-ХС у плазмі крові, відсутності побічних ефектів і впливу прийому їжі, представляється, що добова доза приблизно від 1 до 25 мг, переважно від 1 до 10 мг сполуки А є особливо прийнятною для застосування в лікуванні пацієнтів, що страждають або мають підвищений ризик змішаної дисліпідемії, гіперліпідемії або зокрема первинної гіперліпідемії.

Крім сполуки А як такої також можна використовувати її фармацевтично прийнятні солі. Фармацевтично прийнятні солі сполуки А включають киснево-адитивні і основні солі, наприклад, переважно солі кальцію, калію або натрію. Опис прийнятних солей наведений в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" авторів Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Фармацевтично прийнятна сіль сполуки А може бути легко отримана шляхом змішування розчинів сполуки А і бажаної кислоти або основи, залежно від конкретного випадку. Сіль може бути осаджена з розчину і зібрана шляхом фільтрації або може бути виділена шляхом випарювання розчинника. Ступінь іонізації в солі може варіюватися від повністю іонізованого до майже неіонізованого стану.

Даний винахід також стосується фармацевтично прийнятних сольватів сполуки А і фармацевтичних композицій, що містять вказані сольвати для застосування в лікуванні суб'єктів, що страждають або мають підвищений ризик вказаних серцево-судинних захворювань.

В об'єм даного винаходу також включені так звані "пролікарські форми" сполуки А. Отже, деякі похідні сполуки А, які самі по собі можуть мати низьку фармакологічну активність або не мати її, при введенні в організм можуть бути конвертовані в сполуку А, що має бажану інгібіторну активність відносно СЕТР. Стосовно даного винаходу, такі похідні називають "пролікарські форми". Пролікарські форми відповідно до даного винаходу, наприклад, можуть бути отримані шляхом заміни відповідних функціональних груп, що є присутніми у сполуці А, певними фрагментами, відомими фахівцям в даній галузі техніки як "профрагменти", які описані, наприклад, Н. Bundgaard в "Design of Prodrugs" (Elsevier, 1985).

Вказану дозу сполуки А переважно вводять всередину суб'єктові, який потребує цього. Переважно сполуку А вводять за допомогою фармацевтичної композиції. Пероральне введення може включати проковтування, так, що сполука надходить у шлунково-кишковий тракт. В іншому варіанті може бути використаний трансбукальний або сублінгвальний шлях введення, при якому сполука А надходить у кровотік безпосередньо з порожнини рота. Можуть бути розроблені фармацевтичні препарати, описані нижче, які полегшують пероральне введення.

Згідно із другим аспектом даний винахід стосується фармацевтичної композиції, призначеної для застосування в лікуванні суб'єктів, що страждають або мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань, причому вказана композиція містить терапевтично ефективну кількість сполуки А або її фармацевтично прийнятною солі разом з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною. Сполука А і її фармацевтичні солі або пролікарські форми можуть являти собою ті, які описані вище.

Доза сполуки А, призначена для введення суб'єктам за допомогою фармацевтичної композиції згідно із даним винаходом, переважно знаходиться в діапазоні приблизно від 1 до 25 мг на добу, більш переважно приблизно від 5 до 10 мг на добу. В іншому варіанті використовують дозу, яка містить приблизно 5 мг сполуки А, приблизно 10 мг сполуки А або приблизно 25 мг сполуки А.

Як вже було описано вище, результати клінічних досліджень показали, що при використанні вказаної відносно низької дози сполуки А може бути досягнуте істотне зниження активності СЕТР, істотне зниження концентрації ЛПНЩ-ХС у плазмі крові і значне збільшення концентрації ЛПВЩ-ХС у плазмі крові. Крім цього було показано, що при використанні вказаної дози відсутні серйозні небажані явища і що прийом їжі не виявляє негативного впливу на сполуку А, і що сполука А не виявляє тривалої залишкової дії при припиненні дозування.

Фармацевтичну композицію для застосування відповідно до даного винаходу переважно вводять суб'єктові, який потребує цього, протягом 1, 5, 10, 20, 40, 52, 100 або 200 тижнів. Особливо переважним є введення фармацевтичної композиції суб'єктові, який потребує цього, протягом щонайменше одного тижня, переважно щонайменше трьох тижнів.

Згідно із переважним варіантом реалізації даного винаходу фармацевтична композиція виготовлена у вигляді одиначної стандартної лікарської форми. Одиначна стандартна лікарська форма переважно являє собою тверду лікарську форму для перорального введення, таку як таблетка або капсула. Переважно одиначна стандартна лікарська форма містить приблизно від 1 до 25 мг сполуки А, переважно приблизно від 5 до 10 мг сполуки А. Особливо переважним є використання твердої лікарської форми для перорального введення, такого як таблетка або капсула, що містить приблизно від 1 до 25 мг, переважно приблизно від 5 до 10 мг сполуки А.

Тверді лікарські форми для перорального введення, які можуть бути використані відносно даного винаходу, включають, крім таблеток і капсул, серед усього іншого, каплетти, пастилки, пігулки, міні-таблетки, гранули, кульки і гранули, упаковані в саше. Рідкі лікарські форми для перорального введення, які можуть бути використані для виготовлення фармацевтичного препарату згідно із даним винаходом, включають, але не обмежуються ними, напої, розчини, питні продукти і емульсії.

Фармацевтична композиція для застосування відповідно до даного винаходу також містить, крім сполуки А, допоміжну речовину, тобто фармацевтично прийнятний інгредієнт, який

зазвичай використовують у фармацевтичній технології для одержання гранулята, твердих або рідких лікарських складів для перорального введення.

Приклади категорій допоміжних речовин включають, але не обмежуються ними, зв'язувальні речовини, розпушувачі, змашувальні речовини, речовини, що поліпшують ковзання, наповнювачі і розріджувачі. Фахівець зі звичайною кваліфікацією в даній галузі техніки може вибрати одну або більше із вказаних вище допоміжних речовин, враховуючи конкретні бажані властивості гранулята і/або твердої лікарської форми для перорального введення, за допомогою звичайних експериментів і без будь-яких надмірних витрат. Кількість кожної використовуваної допоміжної речовини може варіюватися в межах діапазонів, які є звичайними в даній галузі техніки. Наступні літературні джерела, які всі включені в дану заявку за допомогою посилання, розкривають методики і допоміжні речовини, використовувані для виготовлення лікарських форм для перорального введення. Див. "The Handbook of Pharmaceutical Excipients", 4th edition, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association (2003); і "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2000).

Згідно із третім аспектом даний винахід стосується фармацевтичної композиції *per se*, що містить приблизно від 1 до 25 мг сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій. Переважно фармацевтична композиція містить від 5 до 10 мг сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі.

Сполука А і її фармацевтично прийнятні солі і можливі пролікарські форми можуть бути запропоновані у формах, описаних вище.

Фармацевтичну композицію переважно виготовляють у вигляді одиначної стандартної лікарської форми, описаної вище. Більш переважно композицію виготовляють у вигляді рідкої лікарської форми для перорального введення або у вигляді твердої лікарської форми для перорального введення, найбільш переважно у вигляді таблетки або капсули.

Згідно із переважним варіантом реалізації даного винаходу фармацевтична композиція містить таблетку або капсулу, що містить приблизно від 1 до 25 мг, переважно від 5 до 10 мг сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно із четвертим аспектом даний винахід стосується способу одержання вказаних вище фармацевтичних композицій. Фармацевтичні композиції сполуки А можуть бути отримані за допомогою способів, широко відомих фахівцям у даній області техніки.

Даний винахід буде додатково пояснений за допомогою наступних нижче необмежувальних прикладів.

Приклади

У наведених нижче прикладах сполуку А вивчали за допомогою кількісних способів досліджень в умовах *in vitro* і *ex vivo*, а також в клінічних умовах. Для синтезу сполуки А використовували спосіб, описаний у міжнародній заявці на патент WO2005095409.

Приклад 1: Кількісні способи досліджень в умовах *in vitro* і *ex vivo*

Методика проведення кількісного дослідження в умовах *in vitro*

(а) Одержання плазми крові людини

Зразки крові людини одержували від здорових добровольців чоловічої статі з використанням 0,1 % ЕДТА як антикоагулянту і центрифугували при 3000 об./хв протягом 15 хвилин при 4 °С. Зразки плазми крові людини об'єднували, і потім використовували для одержання ³H-мічених ЛПВЩ або зберігали при -80 °С до використання в кількісному дослідженні СЕТР. ³H-мічені ЛПВЩ одержували з використанням плазми крові людини, як описано Glenn and Melton (Methods in enzymology. 263; 339-351, 1996). Питому вагу плазми крові вимірювали за допомогою ареометра, щільність доводили до 1,125 г/мл шляхом додавання твердого KBr. Після центрифугування при 100000 об./хв протягом 4 годин при 12 °С (ротатор: 100.4, Optima TLX, Beckman) фракцію з показником $d > 1,125$ г/мл діалізували проти 4 л буфера Тріс-сольовий розчин-ЕДТА (TSE; 50 ммоль/л Тріс, 150 ммоль/л NaCl, 2 ммоль/л ЕДТА, pH=7,4) протягом 18 годин при 4 °С. [1,2-³H(N)]-холестерин (37 МБк/мл) додавали в кількості 2 мкКі/мл до діалізованої фракції плазми крові. Пробірку щільно запечатували в потоці N₂ і інкубували при 37 °С протягом 18 годин при обережному перемішуванні, щоб забезпечити етерифікацію радіоактивноміченого холестерину ендogenous LCAT. Густину інкубованої фракції плазми крові доводили до $d = 1,21$ г/мл шляхом додавання твердого KBr і центрифугували при 100000 об./хв при 12 °С протягом 5 годин. Фракцію ³H-мічених ЛПВЩ діалізували проти 2 л TSE при 4 °С протягом 18 годин. Радіоактивність ³H-мічених ЛПВЩ підраховували в рідинному сцинтиляційному лічильнику. ³H-мічені ЛПВЩ зберігали при 4 °С до використання.

(b) Кількісне дослідження СЕТР

Активність СЕТР визначали як швидкість перенесення ^3H -міченого ефіру холестерину (СЕ) від донора ЛПВЩ до акцептора ЛПОНГ/ЛПНЩ. Плазму крові людини (94 мкл) попередньо інкубували зі сполуками, розчиненими в ДМСО (1 мкл), протягом 24 годин при 37 °С, а потім інкубували протягом 4 годин при 4 °С або 37 °С з 5 мкл ^3H -міченого ЛПВЩ. 100 мкл реагенту фосфовольфрамату/ MgCl_2 (Wako Pure Chemical) додавали для осадження апоВ-вмісних ліпопротеїнів. Після центрифугування при 3000 об./хв протягом 10 хвилин при кімнатній температурі підраховували радіоактивність супернатанту в рідинному сцинтиляційному лічильнику. Активність СЕТР визначали як різницю радіоактивності між зразками, які інкубували при 37 °С і 4 °С, у такий спосіб: $\% \text{ інгібування} = 100 - \{ \text{розп./хв. (ДМСО при 4 °С)} - \text{розп./хв. (ДМСО при 37 °С)} \} \times 100$. Була розрахована концентрація, яка забезпечує 50 % інгібування активності СЕТР (IK_{50}).

Методика проведення кількісного дослідження в умовах *ex vivo*

(a) Введення сполуки і збір крові

Сірийських золотистих хом'ячків використовували для експерименту після акліматизації протягом 1 тижня. Після голодування протягом ночі тваринам перорально вводили суспензію сполуки в 0,5 % натрієвої солі карбоксиметилцелюлози в об'ємі 10 мл/кг. Кров збирали під глибокою анестезією ефіром із черевної аорти через 3 години після введення. Для одержання сироватки крові зібрану кров переносили в пластикову пробірку, що містить активатор тромбоутворення, залишали інкубуватися протягом додаткових 15 хвилин при кімнатній температурі і центрифугували. Показники активності СЕТР у сироватці крові визначали безпосередньо після одержання зразків.

(b) Визначення активності СЕТР у сироватці крові в умовах *ex vivo*

95 мкл сироватки крові додавали до 5 мкл 0,1 мМ натрій-фосфатного буферного розчину ($\text{pH}=7,0$), що містить 1,5 мМ 5,5'-дитіо-біс-2-нітробензойної кислоти, у двох 96-ямоквих планшетах з V-подібним дном. Один планшет інкубували при 4 °С, тоді як інший інкубували при 37 °С. Після 18 годин інкубації кожний зразок змішували з 100 мкл реагенту для осадження апоВ-вмісних ліпопротеїнів (реагент фосфовольфрамат/ MgCl_2 , Wako Pure Chemical), додатково інкубували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі і центрифугували. Загальний рівень холестерину (ТС) і вільного холестерину (FC) в супернатанті вимірювали з використанням комерційних наборів (Cholesterol E-test wako і Free Cholesterol E-test wako; Wako pure chemical). Кількість ефіру холестерину (СЕ) розраховували шляхом вирахування FC з ТС. Активність СЕТР визначали за наступною формулою:

Активність СЕТР = $[\text{перенесення СЕТР}]^* / [\text{значення СЕ при інкубації зразка при 4 °С}]$

*Перенесення СЕТР = $[\text{значення СЕ при інкубації зразка при 4 °С}] - [\text{значення СЕ при інкубації зразка при 37 °С}]$.

(c) Результати

Сполука приклад #	Структурні елементи в вказаних положеннях				IK_{50} in vitro (мкМ)	<i>ex vivo</i> (інгібування, %)
	R1	R2	R3	R4	Плазма крові людини (передінкубація протягом 24 год.)	3 мг/кг (СМС)
Сполука А		CF_3	CH_3	CF_3	0,064	79,2
1		CF_3	CH_3	CF_3	0,21	57,5
2		CF_3	CH_3	CF_3	0,23	38,4
3		CF_3	CH_3	CF_3	0,45	5,4
4		CF_3	CH_3	CF_3	0,79	8,6
5		CF_3	CH_3	CF_3	1,7	6,2

Продовження

Сполука приклад #	Структурні елементи в вказаних положеннях				IK ₅₀ in vitro (мкМ)	ex vivo (інгібування, %)
	R1	R2	R3	R4	Плазма крові людини (передінкубація протягом 24 год.)	3 мг/кг (СМС)
6		CF ₃	CH ₃	CF ₃	0,22	13,9
7		CF ₃		CF ₃	0,11	25,4
Основна структура:						

Приклад 2: Подвійне сліпе, рандомізоване дослідження суб'єктів, що одержували багаторазові дози сполуки А або плацебо

5 Дизайн дослідження

Клінічне дослідження являло собою дослідження із введенням багаторазових доз в 5 групах європеїдних суб'єктів чоловічої статі у віці від 18 до 55 років. Кожний суб'єкт одержав всередину однократну дозу сполуки А/плацебо на 1 день, з наступним введенням доз один раз на добу з 8 по 35 день (5 мг сполуки А/плацебо - група 1) або з 8 по 28 день (1, 2,5, 10 і 25 мг сполуки А/плацебо – групи з 2-ї по 5-у). Усі дози вводили в дослідному центрі після стандартного сніданку. Суб'єкти в кожній дозовій групі були розподілені для одержання досліджуваного лікування в співвідношенні 10 – сполуки А і 2 – плацебо. Зразки крові для оцінки фармакокінетичних і фармакодинамічних параметрів (активність СЕТР, концентрація СЕТР, ЛПВЩ-ХС, ЛПНЩ-ХС, загальний холестерин, тригліцериди) збирали до початку введення кожної дози і з певними інтервалами часу протягом усього дослідження до часової точки 336 годин після введення останньої дози. Вторинні фармакодинамічні кінцеві точки (включаючи аполіпропротеїни А1, А2, В і Е, ЛПВЩ 2-ХС, ЛПВЩ 3-ХС, фосфоліпіди, вільний холестерин у фракції ЛПВЩ [ЛПВЩ-СХ], ЛПВЩ-Ефір холестерину [ЛПВЩ-ЕХС], ЛПВЩ-фосфоліпіди [ЛПВЩ-ФЛ], ЛПВЩ-тригліцериди [ЛПВЩ-ТГ] і розмір частинок ЛПНЩ) вимірювали з певними інтервалами часу до останнього дня дозування препарату. Сечу збирали для визначення фармакокінетичних параметрів до початку дозування і з інтервалами не більше 72 годин після введення першої і останньої дози. Оцінки безпеки, включаючи небажані явища, артеріальний тиск і частоту пульсу, ЕКГ, лабораторні дослідження для оцінки безпеки (включаючи концентрацію альдостерону) і фізичні дослідження, проводили на всьому періоді обох досліджень.

25 Аналітичні способи досліджень

Концентрації сполуки А в плазмі крові і сечі визначали за допомогою схвалених методів рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (РХ/МС/МС). Нижня межа кількісного визначення (LLQ) для обох кількісних досліджень складала 0,500 нг/мл. Концентрацію СЕТР у плазмі крові визначали з використанням схваленого методу твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) з нижньою межею кількісного визначення (LLQ), що складає 0,500 мкг/мл. Активність СЕТР визначали як швидкість перенесення [³H]-міченого ефіру холестерину від донорних ЛПВЩ до акцепторних ЛПОНГ/ЛПНЩ. ЛПВЩ, що містить [³H]-мічений ефір

холестерину, додавали до плазми крові людини і інкубували протягом 4 годин при 37 °С. Ліпопротеїни, що не стосуються ЛПВЩ, осаджували і відділяли від ЛПВЩ, і визначали кількість радіоактивності в супернатанті. Активність СЕТР визначали як різницю між радіоактивністю зразків, інкубованих при 37 °С і 4 °С. ЛПВЩ-ХС і ЛПНЩ-ХС вимірювали за допомогою

5 гомогенного ферментативного колориметричного кількісного дослідження з використанням модульного аналізатора (Roche Diagnostics). Загальний рівень холестерину і рівні тригліцеридів вимірювали за допомогою гомогенного ферментативного кількісного дослідження з використанням модульного аналізатора (методи на основі холестериноксидази-пероксидази в присутності амінофеназону і фенолу [CHOP-PAP]) і гліцеринфосфатоксидази [GPO-PAP],

10 відповідно). АпоА1, АпоА2, апоВ і апоЕ вимірювали за допомогою імунотурбідиметрії з використанням реагентів від Rolf Greiner Biochemica (Німеччина) і стандартної сироватки N-апопротеїну від Siemens (Німеччина). Розмір частинок ЛПНЩ визначали за допомогою електрофорезу в градієнтному гелі. Фракцію ЛПВЩ відділяли за допомогою комбінованого способу ультрацентрифугування -осадження (бета-кількісна оцінка). Фракції ЛПВЩ-2 і ЛПВЩ-3

15 потім розділяли за допомогою додаткового етапу ультрацентрифугування. Загальний холестерин у фракціях ЛПВЩ, ЛПВЩ-2 і ЛПВЩ-3, вільний холестерин у фракції ЛПВЩ, тригліцериди у фракції ЛПВЩ і фосфоліпіди в плазмі крові і фракцію ЛПВЩ вимірювали з використанням ферментативних способів і реагентів від DIASYS Diagnostics (Німеччина). Вимірювання проводили на автоматичному аналізаторі Olympus AU600 і калібрували з

20 використанням вторинних стандартів від Roche Diagnostics (загальний холестерин, тригліцериди) і DIASYS Diagnostics (вільний холестерин, фосфоліпіди), відповідно. Кількість етерифікованого холестерину розраховували як різницю між загальним холестерином і вільним холестерином.

Статистичні дослідження

25 Розміри вибірок для дослідження вибирали на основі практичних міркувань, а не статистичної потужності. Кількість суб'єктів в кожній групі розглядали як достатню для оцінки основних цілей кожного дослідження. Суб'єктів розподіляли для одержання сполуки А або плацебо в кожній групі за допомогою коду рандомізації, що генерується комп'ютером. Фармакокінетичні параметри визначали за допомогою некомпартментних способів з

30 використанням програмного забезпечення WinNonlin, версія 4.1 (Pharsight Corporation, США). Всі дані представляли у вигляді списку і узагальнювали по групах лікування з використанням описової статистики. У даному дослідженні максимальні відсоткові зміни, відносно початкових умов, при кожному рівні дози сполуки А порівнювали з об'єднаними даними із груп, що одержували плацебо, з використанням моделі ANOVA. Всі статистичні дослідження виконували

35 з використанням SAS, версія 6.12 або вище (SAS Institute Inc., США).

Результати дослідження фармакокінетики

У даному дослідженні концентрації в плазмі крові очевидно збільшувалися приблизно пропорційно до дози після введення однократних доз від 1 до 25 мг, хоча в стаціонарному стані спостерігали непропорційне збільшення: при 25-кратному збільшенні дози реєстрували 7-

40 кратне, 9-кратне і 12-кратне збільшення показників $C_{min, ss}$, $AUC_{0-tau, ss}$ і $C_{max, ss}$, відповідно. Величина T_{max} не залежала від дози, при цьому медіанні значення були досягнуті через 4-6 годин після введення дози. Мінливість була поміною після однократного і багаторазового дозування, при цьому коефіцієнт мінливості для C_{max} , C_{min} і AUC склав $\leq 33\%$. Візуальний контроль залишкових концентрацій дозволяє припустити, що концентрації сполуки А досягали

45 стаціонарного стану протягом від 1 до 2 тижнів щоденного дозування. Середній термінальний період напіввиведення сполуки А після введення останньої дози склав від 121 до 151 годин і не залежав від дози. Аналогічний період напіввиведення спостерігали для однократної дози і багаторазових доз від 5 до 25 мг сполуки А, відповідно. Сполука А накопичується дозозалежним чином при введенні один раз на добу, при цьому збільшення варіюється приблизно від 6-

50 кратного при дозі 1 мг до 2-кратного збільшення при дозі 25 мг.

Результати дослідження фармакодинаміки

Вихідні фармакодинамічні параметри були добре збалансовані між групами лікування в дослідженні. Сполука А сильно інгібувала активність СЕТР дозозалежним чином після введення однократних і багаторазових доз. Майже повне інгібування СЕТР спостерігали після введення

55 багаторазових доз сполуки А 2,5, 5, 10 до 25 мг один раз на добу (від ~92 до 99 %) (таблиця 1). Досягнутий рівень інгібування зберігався протягом усього періоду багаторазового дозування, і максимальна дія кожної дози була досягнута протягом 1 тижня введення один раз на добу. Тривалість інгібування після введення останньої дози залежала від величини дози, при цьому активність досягала початкового рівня через 2 тижні після введення найнижчої дози (1 мг),

60 однак, як і раніше, складала приблизно 50 % від початкового рівня через 2 тижні після введення

доз 10 і 25 мг. Незважаючи на те, що при введенні сполуки А активність СЕТР зменшувалася, концентрація СЕТР збільшувалася дозозалежним чином після введення однократних і багаторазових доз. Концентрація СЕТР збільшилася щодо початкового рівня в 2,5-2,8 рази через 3 тижні введення сполуки А в дозі 10 мг і 25 мг один раз на добу. Концентрації СЕТР знижувалися одночасно з концентрацією лікарського препарату в плазмі крові. Після припинення дозування сполуки А вказані концентрації досягали початкових значень протягом 2 тижнів після введення 1 мг і 5 мг сполуки А, у той час як після введення 10 мг і 25 мг сполуки А концентрації, як і раніше, були приблизно в 1,4 рази вище початкового рівня протягом 2 тижнів. Максимальні відсоткові зміни активності СЕТР і концентрації СЕТР статистично значимо відрізнялися від аналогічних показників для груп плацебо ($p < 0,0001$) при всіх рівнях дози сполуки А (від 1 до 25 мг).

Концентрації ЛПВЩ-ХС збільшувалися залежно від дози після багаторазового дозування. Введення сполуки А в дозах від 2,5 до 25 мг один раз на добу призвело до помітного збільшення концентрації ЛПВЩ-ХС приблизно від 96 % до 140 % у порівнянні з початковим рівнем. Концентрація ЛПНЩ знижувалася залежно від дози, при цьому максимальне зниження приблизно від 40 % до 53 % спостерігали після введення сполуки А в дозі від 2,5 до 25 мг один раз на добу, у порівнянні з початковим рівнем. Максимальні відсоткові зміни, щодо початкового рівня, статистично значимо відрізнялися в порівнянні з аналогічним показником для груп плацебо ($p < 0,0001$) після введення сполуки А в дозах від 5 до 25 мг один раз на добу для ЛПВЩ-ХС і після введення сполуки А в дозах 10 і 25 мг для ЛПНЩ-ХС. Концентрації ЛПВЩ-ХС і ЛПНЩ-ХС поверталися до початкових рівнів після припинення дозування сполуки А, що узгоджується із припиненням інгібування СЕТР. Були виявлені тенденції, що вказують на збільшення концентрацій апоА-1, апоЕ, ЛПВЩ 2-ХС і ЛПВЩ 3-ХС і зниження концентрації апоВ, пов'язане з дозами, що вводяться. Мінливість була високою для всіх вказаних змінних. Проте, отримані дані свідчать про те, що максимальний вплив може бути досягнутий при введенні сполуки А в дозах від 5 до 10 мг один раз на добу. Сполука А не виявляла дозозалежного впливу на рівні апоА2 або фосфоліпідів, однак спостерігали дозозалежне збільшення концентрацій вільного холестерину у фракції ЛПВЩ, ефіру холестерину у фракції ЛПВЩ і ЛПВЩ-ФЛ і зменшення ЛПВЩ-ТГ в діапазоні доз від 1 до 10 мг без будь-яких подальших змін при дозі сполуки А 25 мг. Були відсутні значні зміни розміру частинок ЛПНЩ. Також не було отримано доказів значимого впливу продуктів харчування, віку, статі або етнічної приналежності на фармакодинамічні змінні.

Безпека

Всі суб'єкти добре переносили введення багаторазових доз аж до 25 мг один раз на добу. Серйозні небажані явища були відсутні, і жоден із суб'єктів не припинив достроково дослідження внаслідок небажаних явищ. Був відсутній клінічно значимий вплив на артеріальний тиск або частоту серцевих скорочень, параметри ЕКГ, показники фізичного обстеження або лабораторних досліджень безпеки. Зокрема, сполука А не виявляла впливу на концентрації електролітів або альдостерону в сироватці крові.

Таблиця 1

Максимальна відсоткова зміна відносно початкових умов, первинних фармакодинамічних змінних для сполуки А після перорального введення багаторазових доз у здорових європеїдних суб'єктів чоловічої статі

Максимальна відсоткова зміна відносно початкових умов:	Плацебо (Група 1) N=1	Плацебо (Групи 2-5) N=8	Доза сполуки А (1 р./доб)				
			1 мг N=10	2,5 мг N=10	5 мг N=10	10 мг N=10	25 мг N=10
Дані в стаціонарних умовах							
Активність СЕТР	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)
Концентрація СЕТР	34,9	19,5 (18,4)	128 (34,3)	144 (22,3)	215 (50,9)	249 (49,6)	280 (47,4)
Концентрація ЛПВЩ-ХС	-2,7	10,7 (20,5)	37,9 (20,6)	95,6 (30,4)	118 (33,2)	140 (36,4)	136 (43,9)
Концентрація ЛПНЩ-ХС	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)

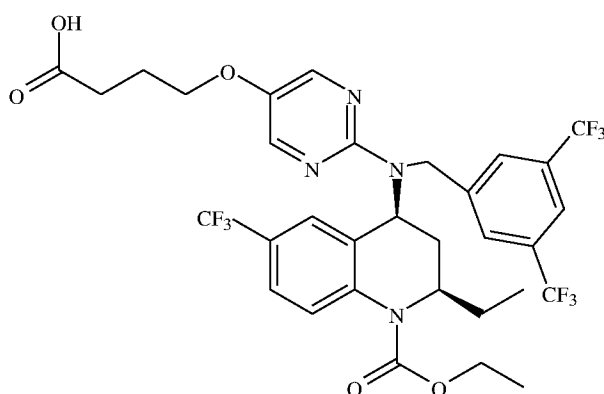
Таблиця 1 (продовження)

Максимальна відсоткова зміна відносно початкових умов:	Плацебо (Група 1) N=1	Плацебо (Групи 2-5) N=8	Доза сполуки А (1 р./доб)				
			1 мг N=10	2,5 мг N=10	5 мг N=10	10 мг N=10	25 мг N=10
Загальний холестерин	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)
Тригліцериди	-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)

Значення являють собою середнє значення (SD)

Група 1 одержала 5 мг сполуки А/плацебо на 1-й день і з 8-го по 42-й день. Групи 2-5 одержали 1, 2,5, 10 і 25 мг сполуки А/плацебо на 1-й день і з 8-го по 35-й день.

Хімічна назва і формула сполуки А



- 5 {4-[(2-[(3,5-біс(трифторметил)бензил][(2R, 4S)-1-(етоксикарбоніл)-2-етил-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-іл]аміно}піримідин-5-іл)окси]бутанова кислота}

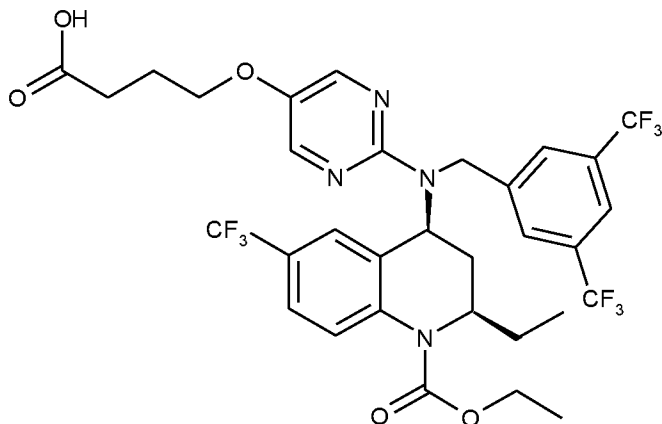
Джерела інформації:

1. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA. 2009;302:1993-2000.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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 B S 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.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Фармацевтична композиція для застосування для лікування суб'єктів, які страждають на або мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань, яка містить від 1 до 25 мг сполуки



- 10 (далі: сполука А) або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, де вказана композиція містить від 5 до 10 мг сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі.
3. Фармацевтична композиція за п. 1 або 2, де вказана композиція містить 5 мг сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі, або 10 мг сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі.
- 15 4. Фармацевтична композиція за п. 1, де вказана композиція містить 1 мг сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі.
5. Фармацевтична композиція за п. 1, де вказана композиція містить 2,5 мг сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі.
6. Фармацевтична композиція за п. 1, де вказана композиція містить 5 мг сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі.
- 20 7. Фармацевтична композиція за п. 1, де вказана композиція містить 10 мг сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі.
8. Фармацевтична композиція за п. 1, де вказана композиція містить 25 мг сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі.
- 25 9. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-8, де вказана композиція виготовлена у вигляді одиничної стандартної лікарської форми.
10. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-9, де вказана композиція виготовлена у вигляді рідкої лікарської форми для перорального введення.
11. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-9, де вказана композиція виготовлена у вигляді твердої лікарської форми для перорального введення.
- 30 12. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-9, де вказана композиція являє собою таблетку або капсулу.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601