



## (12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39319 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/506; A61P 9/00; A61P 3/06**
- (43) Date de publication : **31.07.2017**

---

(21) N° Dépôt : **39319**

(22) Date de Dépôt : **05.02.2014**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/NL2014/050068 05.02.2014**

(71) Demandeur(s) :  
• **mitsubishi tanabe pharma corporation, 3-2-10, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi Osaka 541-8505 (JP)**  
• **DEZIMA PHARMA B.V., Gooimeer 2-35 NL-1411 DC Naarden (NL)**

(72) Inventeur(s) :  
**FORD, John ; ROUND, Patrick ; KASTELEIN, John ; KAWAGUCHI, Atsuhiko ; TOMIYASU, Koichi ; OKA, Kozo**

(74) Mandataire :  
**SABA&CO**

---

(54) Titre : **INHIBITEUR DE LA PROTÉINE DE TRANSFERT D'ESTER DE CHOLESTÉRYLE (CETP) ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES COMPRENANT LEDIT INHIBITEUR POUR LEUR UTILISATION DANS LE TRAITEMENT OU LA PRÉVENTION DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES**

(57) Abrégé : La présente invention concerne un inhibiteur de la protéine de transfert d'ester de cholestéryle (CETP) pour son utilisation dans le traitement de sujets souffrant de maladies cardiovasculaires ou présentant un risque accru de maladies cardiovasculaires, en particulier l'hyperlipidémie ou la dyslipidémie mixte. Un autre aspect de la présente invention concerne une composition pharmaceutique pour son utilisation dans le traitement de sujets souffrant de maladies cardiovasculaires ou présentant un risque accru de maladies cardiovasculaires, la composition comprenant une quantité thérapeutiquement efficace dudit inhibiteur de CETP.

المخلص

يتعلق الاختراع الحالي بمثبط بروتين نقل إستر الكوليستيريل (CETP) للاستخدام في علاج خاضعين للعلاج يعانون من أو معرضين لخطورة متزايدة للإصابة بأمراض قلبية وعائية، وتحديدًا زيادة الدهون في الدم أو اختلال الدهون المختلط في الدم. يتعلق جانب آخر للاختراع 5 الحالي بتركيبة صيدلية للاستخدام في علاج الخاضعين للعلاج الذين يعانون من أو معرضين لخطورة متزايدة للإصابة بالأمراض القلبية الوعائية، حيث تشتمل التركيبة على كمية فعالة علاجيًا من مثبط CETP المذكور.

### المجال التقني للاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمثبط بروتين نقل إستر الكوليستيريل (CETP) ومستحضر صيدلي يشتمل على مثبط CETP المذكور للاستخدام في علاج خاضعين للعلاج يعانون من أو معرضين لخطورة متزايدة للإصابة بأمراض قلبية وعائية، وتحديداً زيادة الدهون في الدم أو اختلال الدهون المختلط في الدم.

### الخلفية التقنية للاختراع

لقد أوضحت الدراسات الوبائية المتوقعة ارتباط قوي بين مستويات البروتين الدهني والكوليسترول منخفضة الكثافة (LDL-C) وخطورة الإصابة بمرض قلبي وعائي (CVD) (1). 10 لقد أدى الاستخدام اللاحق للعلاج بالسأتين لتقليل مستويات LDL-C المحدثة للتعدد المذكورة إلى تقليل ملحوظ في معدل الأمراض والوفاة المرتبطة بـ CVD: يؤدي كل انخفاض قدره 1 ملي مول/لتر في LDL-C إلى انخفاض قدره 22% في أحداث CVD وانخفاض قدره 10% في جميع حالات الوفاة (2). على الرغم من هذه الفوائد المبهرة، فهناك عبء كبير للمرض المتبقي والذي له تأثير كبير على كل من المرضى من الأفراد وكذلك على تكاليف الرعاية الصحية العامة (3). هناك 15 حاجة لمستحضرات علاجية جديدة لتقليل خطورة CVD المتبقية المذكورة في المرضى.

تتمثل إحدى الطرق التي تقلل LDL-C وتؤدي إلى ارتفاع مستويات HDL-C في تثبيط بروتين نقل إستر الكوليسترول (CETP). إن CETP عبارة عن بروتين بلازما يتم إفرازها بشكل مبدئي بواسطة الكبد والنسيج الدهني. يساهم CETP في نقل إسترات الكوليستيريل من HDL إلى 20 جسيمات تحتوي على بروتين غير دهني (Apo B) (بشكل رئيسي LDL وVLDL) بدلاً من مركبات ثلاثي الجليسيريد، مما يقلل من محتوى الكوليسترول في HDL لصالح ذلك الخاص بـ LDL(V). وبالتالي، تم افتراض أن تثبيط CETP يحتفظ بإسترات الكوليستيريل في HDL-C ويقلل من محتوى الكوليسترول في جزء Apo B المحدث للتعدد.

على الرغم من الدليل الذي يدعم قدرة تثبيط CETP على تقليل حالات الأمراض القلبية 25 الوعائية، فلم يكن التطوير السريري لمثبطات CETP مباشراً. كان المركب الأول الذي ينتقل إلى الطور 3 من التجارب السريرية هو التورسيترابيبي الذي تم إعطاء جرعات منه عند 60 مجم. لقد أتضح أن التورسيترابيبي يؤدي إلى زيادة HDL-C بنسبة 72% وانخفاض في LDL-C بنسبة 25%، إلا أنه تم إيقاف تطوره بسبب مشكلات تتعلق بالأمان والتي تتضمن زيادة غير متوقعة في

الأحداث القلبية الوعائية والوفاة عند إعطائه في توليفة مع أتورفاستاتين، مقارنةً بالأتورفاستاتين فقط (11).

على الرغم من عدم فهم آلية هذه الأحداث بالكامل، فهناك دليل متزايد بأنها قد ترجع إلى تأثيرات التورسيترابيبي غير المستهدفة مثل ضغط الدم المتزايد، التغيرات في المحاليل الإلكتروليتية (زيادات في الصوديوم والبيكربونات وانخفاضات في البوتاسيوم) وزيادات في 5 الألدوستيرون، بشكل يتوافق مع نشاط القشرانيات المعدنية (11، 12، 13، 14، 15). هناك أيضًا بعض الدلائل من الدراسات الحيوانية على أن التورسيترابيبي يزيد من التعبير الوراثي عن إندوثيلين-1، الذي ورد أنه يساهم في الزيادة الظاهرة (غير الكبيرة) في حالات الوفاة الناتجة عن السرطان في تجربة ILLUMINATE (16، 17). يمكن ربط هذه الملاحظات بالجرعة المرتفعة نسبيًا للتورسيترابيبي.

نتيجة لذلك، دخل مثبت CETP آخر، دالسيترابيبي، الطور 2 من التجارب السريرية. اتضح أن الدالسيترابيبي مثبت ضعيف يزيد من HDL-C بنسبة 30-40% بأدنى تأثيرات على تركيزات LDL-C ولكنه لم يتضح أنه يُظهر تأثيرات التورسيترابيبي غير المستهدفة (18، 19، 20). ومؤخرًا، تم إيقاف تطوير الدالسيترابيبي على أساس انعدام الجدوى منه في الطور 3 من 15 الدراسة حيث تم إعطاء جرعة من العقار عند 600 مجم. من المحتمل أن الافتقار إلى الفعالية يرتبط بتثبيط CETP المعتدل (18).

وهناك مثبتان آخران لـ CETP، أناسيترابيبي وإيفاسيترابيبي، حاليًا في الطور 3 من التجارب السريرية. تفيد البيانات الصادرة من دراسات الطور 2 أن كلاهما مثبتات CETP بدون نشاط قشري معدني. فقد أدى الأناسيترابيبي المعطى بجرعة قدرها 200 مجم مرة في اليوم إلى 20 زيادة في HDL C بنسبة 97% وانخفاض في LDL-C بنسبة 36% في الخاضعين للعلاج الأصحاء الصائمين (21) وأدى الأناسيترابيبي المعطى بجرعة قدرها 150 مجم مرة في اليوم إلى زيادة في HDL C بنسبة 139% وانخفاض في LDL-C بنسبة 40% في المرضى (22). لقد أدى الإيفاسيترابيبي (علاج أحادي بجرعة قدرها 500 مجم مرة في اليوم في المرضى) إلى زيادة في HDL-C بنسبة 129% وانخفاض في LDL-C بنسبة 36% (23).

في الدراسات المستمرة في الطور 3، تم تقدير جرعة يومية قدرها 100 مجم من 25 الأناسيترابيبي سريريًا، بينما بالنسبة للإيفاسيترابيبي تم تقدير جرعة يومية قدرها 130 مجم. يمكن أن تؤدي الكميات المرتفعة نسبيًا من المكونات الفعالة إلى عدة مشكلات.

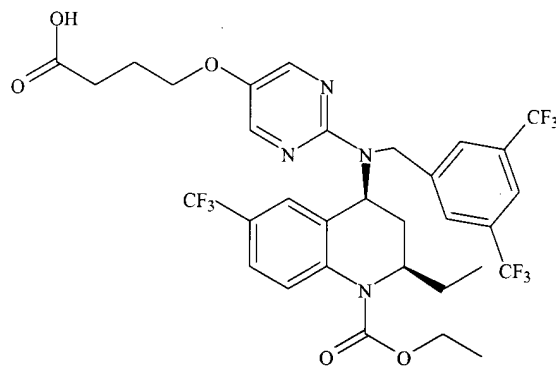
بسبب حقيقة ضرورة إعطاء كمية مرتفعة نسبيًا من مثبتات CETP سابقة الذكر، ستكون صور الجرعة الفموية الصلبة، مثل الأقراص أو الكبسولات، كبيرة نسبيًا. يتسبب هذا في مشكلات

عند ابتلاع هذه الأقراص والكبسولات. على نحوٍ بديل، يمكن أن يتم اختيار إعطاء العديد من الأقراص أو الكبسولات الأصغر؛ ومع ذلك فإن لهذا تأثير سلبي على امتثال المرضى وعلى التكاليف.

- من العيوب الأخرى لاستخدام مثبطات CETP الحالية أنه بسبب الجرعة المرتفعة نسبيًا التي سيتم استخدامها لتحقيق تثبيط CETP، يمكن أن تحدث المزيد من التأثيرات الجانبية الأقوى. 5 يمكن أن يكون لهذا تأثير سلبي على كلٍ من الصحة البدنية للمريض وعلى امتثال المريض. علاوةً على ذلك، بسبب انخفاض الإتاحة الحيوية لمثبطات CETP المعروفة، يمكن أن يحدث تباين دوائي حركي بين الخاضعين للعلاج. علاوةً على ذلك، طالما أن هناك حاجة لجرعة مرتفعة نسبيًا لمثبطات CETP المعروفة (مثل أناسيترايبيب) لكي تكون فعالة، فسيستغرق القضاء على مثبطات CETP من الجسم عدة سنوات (ارجع إلى *American Journal of Cardiology* المتوفر على الإنترنت في 4 أكتوبر 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*).
- 10 وبالتالي، هناك حاجة لتوفير مثبط CETP فعال ويمكن تحمله جيدًا وتركيبه صيدلية له، والذي لا يُظهر العيوب سابقة الذكر.
- 15

### الكشف عن الاختراع

يتعلق جانب أول للاختراع الحالي بالمركب



20

(المشار إليه فيما بعد بالمركب A) أو ملح مقبول صيدليًا منه للاستخدام في علاج الخاضعين للعلاج الذين يعانون من أو معرضين لخطورة متزايدة للإصابة بالأمراض القلبية

الوعائية، حيث تتراوح الجرعة المعطاة من المركب A إلى الخاضعين للعلاج المذكورين من 1 إلى 25 مجم في اليوم.

يتعلق جانب ثانٍ للاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية للاستخدام في علاج الخاضعين للعلاج الذين يعانون من أو معرضين لخطورة متزايدة للإصابة بالأمراض القلبية الوعائية، حيث تشتمل التركيبة على كمية فعالة علاجياً من المركب A أو ملح مقبول صيدلياً منه مع سواغ مقبول صيدلياً. 5 يفضل أن تتراوح جرعة المركب A التي سيتم إعطاؤها إلى الخاضعين للعلاج مع التركيبة الصيدلانية وفقاً للاختراع الحالي من حوالي 1 إلى 25 مجم في اليوم.

لقد أوضحت الدراسات السريرية أن المركب A عبارة عن مثبط CETP فعال. مقارنةً بمثبطات CETP المعروفة الأخرى، هناك حاجة إلى جرعة منخفضة نسبياً فقط من المركب A للوصول إلى تثبيط CETP شبه كامل. بشكل نمطي، لقد أثبتت الجرعات المنخفضة المتكررة التي 10 يتم إعطاؤها مرة في اليوم والتي تبلغ 2.5 مجم من المركب A فعاليتها في تحقيق تثبيط شبه كامل لـ CETP. وتعتبر هذه الجرعات أقل مما كان مستخدماً لمثبطات CETP الأخرى.

علاوةً على ذلك، أوضحت الدراسات السريرية أيضاً أن المركب A يمكن تحمله جيداً ولا يؤدي إلى تأثيرات جانبية خطيرة. على سبيل المثال، ليست هناك أي تأثيرات كبيرة سريرياً ملحوظة على ضغط الدم أو معدل القلب، ولا يُظهر المركب A أي تأثير على تركيزات المحلول 15 الإلكتروليتي أو الألدوستيرون في المصل. كما أوضحت الدراسات السريرية أن المركب A لا يعاني من تأثيرات غذائية وأنه عند الجرعة المزعومة لا يُظهر تأثيرات متبقية طويلة على إيقاف الجرعة.

يتعلق جانب ثالث للاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية في حد ذاتها، حيث تشتمل التركيبة المذكورة على ما يتراوح من 1 إلى 25 مجم من المركب A أو ملح مقبول صيدلياً منه وسواغ مقبول صيدلياً. 20

يتعلق جانب رابع للاختراع الحالي بطريقة لتحضير التركيبة المذكورة.

#### التعريفات

يكون للمصطلح "تركيبة صيدلانية" كما هو مستخدم هنا معناه التقليدي ويشير إلى تركيبة مقبولة صيدلياً. 25

يكون للمصطلح "مقبول صيدلياً" كما هو مستخدم هنا معناه التقليدي ويشير إلى مركبات، مادة، تركيبات و/أو صور جرعة، والتي، ضمن مجال الحكم الطبي السديد، تكون مناسبة للتلامس مع أنسجة الثدييات، ولا سيما البشر، دون سمية مفرطة، تهيج، استجابة حساسية وغيرها من المضاعفات الأخرى بشكل يتناسب مع نسبة الفائدة/الخطورة المقبولة.

يكون للمصطلح "كمية فعالة علاجياً" كما هو مستخدم هنا معناه التقليدي ويشير إلى كمية أو تركيز فعال في إنتاج التأثير المفضل في كائن ثديي، على سبيل المثال، في تقليل، القضاء على، علاج، الوقاية من أو الحكم في أعراض مرض أو حالة مرضية تصيب كائنًا ثدييًا، ولا سيما الإنسان.

5 يقصد بالمصطلح "التحكم" أن يشير إلى جميع العمليات حيث يمكن أن يكون هناك إبطاء، اعتراض، إيقاف أو توقف لتقدم الأمراض والحالات المرضية التي تصيب الكائن الثديي. ومع ذلك، فلا يشير "التحكم" بالضرورة إلى إجمالي القضاء على جميع أعراض المرض والحالة المرضية، ويقصد به أن يتضمن العلاج الوقائي.

10 يكون للمصطلح "سواغ" كما هو مستخدم هنا معناه التقليدي ويشير إلى مكون مقبول صيدليًا، والذي يستخدم بشكل عام في التقنية الصيدلانية لتحضير صورة جرعة فموية حبيبية، صلبة أو سائلة.

يكون للمصطلح "ملح" كما هو مستخدم هنا معناه التقليدي ويتضمن أملاح إضافة الحمض والقاعدة للمركب A.

15 يكون للمصطلح "خطورة متزايدة" معناه التقليدي ويشير إلى حالة في خاضع للعلاج، ويفضل الإنسان، حيث يكون الأفراد، إما الذكور أو الإناث، بمستوى LDL-كوليسترول أعلى من 2.6 مللي مول/لتر، بحيث يتعرضون إلى خطورة متزايدة للإصابة بحدث قلبي وعائي، مقارنةً بأولئك ذوي المستويات الأقل.

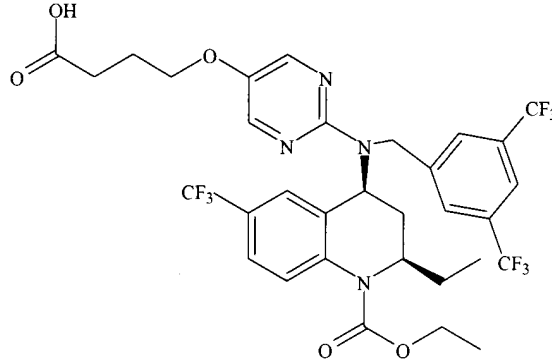
يكون للمصطلح "علاج" كما هو مستخدم هنا معناه التقليدي ويشير إلى علاج شافي، مسكن ووقائي.

20 يكون للمصطلح "مرض قلبي وعائي" معناه التقليدي ويتضمن التصلب العصيدي، مرض وعائي محيطي، زيادة الدهون في الدم، اختلال الدهون المختلط في الدم، فرط البروتين الشحمي لبيتا، نقص بروتينات الدم الشحمية لألفا، فرط كوليسترول الدم، فرط ثلاثي الجليسريدات في الدم، فرط كوليسترول الدم الوراثي، الذبحة، فقر الدم الموضعي، فقر الدم الموضعي القلبي، السكتة، احتشاء عضلة القلب، الإصابة الناتجة عن معاودة التروية، عودة التضيق بعد ترقيع الأوعية، ارتفاع ضغط الدم، احتشاء الدماغ، والسكتة الدماغية.

25 يكون للمصطلح "صورة وحدة جرعة" معناه التقليدي ويشير إلى صورة جرعة يمكن إعطاؤها إلى خاضع للعلاج، ويفضل الإنسان، لكي تكون فعالة، ويمكن التعامل معها وتعبئتها بسهولة، وتظل كوحدة جرعة ثابتة فيزيائياً وكيميائياً تشتمل على العامل العلاجي، أي المركب A.

الوصف التفصيلي للاختراع

يتعلق جانب أول للاختراع الحالي بالمركب:



- (المشار إليه فيما بعد بالمركب A) أو ملح مقبول صيدليًا منه للاستخدام في علاج الخاضعين للعلاج، ويفضل البشر، الذين يعانون من أو معرضين لخطورة متزايدة للإصابة بالأمراض القلبية الوعائية، حيث تتراوح الجرعة المعطاة من المركب A إلى الخاضعين للعلاج المذكورين من حوالي 1 إلى 25 مجم في اليوم.
- وبالتالي، تم وصف المركب A في طلب براءة الاختراع الأوروبي رقم EP1730152، حيث تم تحديده في صورة مثبط CETP بين العديد من مثبطات CETP الآخرين. على نحو مثير للاهتمام، لقد وُجد الآن أن المركب A يتسم بخواص ديناميكية دوائية وحركية دوائية جيدة بشكل استثنائي مقارنةً بمثبطات CETP الأخرى المذكورة في EP 1730152 أو المستخدمة سريريًا على وجه التحديد، ويكون للمركب A أفضل إتاحة حيوية على نحو مثير للاهتمام من غيره من مثبطات CETP الأخرى المعروفة. لقد وُجد أيضًا أنه يمكن استخدام المركب A بفعالية سريريًا بجرعة منخفضة نسبيًا تتراوح من حوالي 1 إلى 25 مجم في اليوم، ويفضل من 1 إلى وتتضمن 10 مجم في اليوم. ويفضل إعطاء تلك الجرعات في صورة تركيبة صيدلية تشتمل على المركب A وسواغ. لا يكشف الفن السابق أو يقترح أنه يمكن استخدام مثبطات CETP بفعالية عند هذه الجرعة المنخفضة. في هذا الصدد، تتم الإشارة إلى الأناسيترايبين والإيفاسيترايبين، واللذين يتطلبان في الإعداد السريري جرعات يومية فردية أكثر من 100 مجم.
- يفضل استخدام جرعة تتراوح من حوالي 5 إلى وتتضمن 10 مجم من المركب A في اليوم، على نحو بديل جرعة تبلغ حوالي 5 مجم من المركب A، جرعة تبلغ حوالي 10 مجم من المركب A أو جرعة تبلغ حوالي 25 مجم من المركب A.
- أظهرت الدراسات السريرية أنه ضمن نطاق الجرعة المزعوم الذي يتراوح من حوالي 1 إلى 25 مجم في اليوم، يمكن تحقيق تثبيط CETP شبه كامل، زيادة كبيرة في تركيز HDL-



كوليسترول وانخفاض ملحوظ في مستويات LDL- كوليسترول في الخاضعين للعلاج الذين تم إعطاؤهم المركب A. كما أوضحت الدراسات السريرية أن هذه التأثيرات تحدث بالفعل بعد جرعة واحدة من المركب A.

ومع ذلك، يفضل إعطاء خاضع للعلاج في حاجة للمركب A لفترات زمنية طويلة جرعة

- 5 واحدة يومية تتراوح من حوالي 1 إلى 25 مجم، ويفضل جرعة يومية واحدة تتراوح من حوالي 5 إلى 10 مجم. ويفضل إعطاء الخاضعين للعلاج الذين يحتاجون إلى المركب A جرعة يومية تتراوح من حوالي 1 إلى 25 مجم، ويفضل من حوالي 5 إلى 10 مجم، لمدة 1، 5، 10، 20، 40، 52، 100 أو 200 أسبوع.

ويفضل على وجه التحديد إعطاء جرعة تتراوح من 1 إلى 25 مجم في اليوم إلى خاضع

- 10 للعلاج في حاجة لذلك، أي شخص يعاني من أمراض قلبية وعائية أو شخص معرض لخطورة متزايدة للإصابة بأمراض قلبية وعائية لمدة أسبوع واحد على الأقل، ويفضل ثلاثة أسابيع على الأقل.

كما أوضحت الدراسات السريرية أيضًا أنه عند جرعة منخفضة نسبيًا تتراوح من حوالي 1

- 15 إلى 25 مجم من المركب A في اليوم، يفضل من حوالي 5 إلى 10 مجم في اليوم، لم تظهر أي تأثيرات عكسية خطيرة. على سبيل المثال، ليست هناك أي تأثيرات كبيرة سريريًا ملحوظة على ضغط الدم أو معدل القلب، ولا يُظهر المركب A عند الجرعة المزعومة أي تأثيرات غير مستهدفة، مثل تأثيرات على تركيزات المحلول الإلكتروليتي أو الألدوستيرون في المصل. كما اتضح أنه مع الجرعة اليومية المزعومة من المركب A فلا يعاني من تأثيرات غذائية وأنه عند الجرعة المزعومة لا يُظهر تأثيرات متبقية طويلة على إيقاف الجرعة بسبب الإزالة غير الكاملة للعقاقير.

20 إن الجرعة التي تتراوح من حوالي 1 إلى 25 مجم من المركب A في اليوم، ويفضل

الجرعة التي تتراوح من حوالي 5 إلى 10 مجم، مناسبة تحديدًا للاستخدام في علاج الأشخاص الذين يعانون من أو معرضين لخطورة متزايدة للإصابة بالأمراض القلبية الوعائية.

في ضوء الانخفاض الملحوظ لنشاط CETP، الانخفاض الملحوظ في تركيز LDL-

- 25 كوليسترول في البلازما والزيادة الكبيرة في تركيز HDL-كوليسترول في البلازما، الافتقار إلى التأثيرات الجانبية والتأثيرات الغذائية، يبدو أن الجرعة اليومية التي تتراوح من حوالي 1 إلى 25 مجم، ويفضل من 1 إلى 10 مجم من المركب A مناسبة تحديدًا للاستخدام في علاج المرضى الذين يعانون من أو معرضين لخطورة متزايدة للإصابة باختلال الدهون المختلط في الدم، زيادة الدهون في الدم، أو على وجه التحديد زيادة الدهون في الدم الأولية.

- بالإضافة إلى المركب A المذكور، يمكن أيضًا استخدام ملح مقبول صيدليًا منه. تتضمن الأملاح المقبولة صيدليًا من المركب A أملاح إضافة الحمض والقاعدة منه، مثل على نحو مفضل أملاح الكالسيوم، البوتاسيوم أو الصوديوم. للاطلاع على الأملاح المناسبة، ارجع إلى "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" لصاحبه Stahl وWermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).
- 5 يمكن تحضير ملح مقبول صيدليًا من المركب A بسهولة من خلال خلط محاليل المركب A والحمض أو القاعدة المفضلة معًا، على نحو مناسب. يمكن أن يترسب الملح من المحلول ويتم تجميعه بواسطة الترشيح أو يمكن استخلاصه بتبخير المذيب. يمكن أن تتنوع درجة التأين في الملح من كامل التأين إلى غير متأين في الغالب.
- 10 يتعلق الاختراع الحالي أيضًا بذوابات مقبولة صيدليًا من المركب A وبتراكيبات صيدلية تشمل على تلك الذوابات للاستخدام في علاج الخاضعين للعلاج الذين يعانون من أو معرضين لخطورة متزايدة للإصابة بالأمراض القلبية الوعائية المذكورة.
- كما يتضمن مجال الاختراع ما يطلق عليه "عقاقير أولية" للمركب A. وهكذا، يمكن تحويل نواتج اشتقاق معينة من المركب A، والتي يمكن أن تكون في حد ذاتها بنشاط دوائي قليل أو بدونه، عند إعطائها في الجسم، إلى المركب A الذي له النشاط المثبط لـ CETP المفضل. تقع 15 نواتج الاشتقاق المذكورة ضمن سياق الاختراع الحالي وتتم الإشارة إليها باسم "عقاقير أولية". يمكن إنتاج العقاقير الأولية وفقًا للاختراع، على سبيل المثال، من خلال استبدال مجموعات وظيفية مناسبة موجودة في المركب A بشطور معينة معروفة لأصحاب المهارة في المجال باسم "الشطور المعززة" مثلما هو موصوف على سبيل المثال في "Design of Prodrugs" لصاحبه H. Bundgaard (Elsevier, 1985).
- 20 يفضل إعطاء الجرعة المزعومة من المركب A في الفم إلى الخاضعين للعلاج الذين يحتاجون إلى ذلك. ويفضل إعطاء المركب A بواسطة تركيبة صيدلية. يمكن أن يتضمن الإعطاء الفموي الابتلاع، بحيث يدخل المركب إلى القناة الهضمية. على نحو بديل، يمكن أيضًا استخدام الإعطاء الشدقي أو تحت اللسان حيث يدخل المركب A في تيار الدم مباشرةً من الفم. يمكن تطوير 25 مستحضرات صيدلية، مثلما هو موصوف أدناه، مما يسهل من الإعطاء الفموي.
- يتعلق جانب ثانٍ للاختراع الحالي بتركيبة صيدلية للاستخدام في علاج الخاضعين للعلاج الذين يعانون من أو معرضين لخطورة متزايدة للإصابة بالأمراض القلبية الوعائية، حيث تشمل التركيبة على كمية فعالة علاجيًا من المركب A أو ملح مقبول صيدليًا منه مع سواغ مقبول صيدليًا. يمكن أن يكون المركب A وأملاحه الصيدلية أو عقاقيره الأولية مثلما هو موصوف أعلاه.

- يفضل أن تتراوح جرعة المركب A التي سيتم إعطاؤها إلى الخاضعين للعلاج مع التركيبة الصيدلانية وفقاً للاختراع الحالي من حوالي 1 إلى 25 مجم في اليوم، والأفضل من حوالي 5 إلى 10 مجم في اليوم. على نحوٍ بديل، يتم استخدام جرعة قدرها حوالي 5 مجم من المركب A، جرعة قدرها حوالي 10 مجم من المركب A أو جرعة قدرها حوالي 25 مجم من المركب A.
- 5 كما هو موصوف أعلاه بالفعل، أوضحت الدراسات السريرية أنه مع الجرعة المنخفضة نسبياً من المركب A، يتم الوصول إلى الانخفاض الملحوظ في نشاط CETP، الانخفاض الملحوظ في تركيز LDL-كوليسترول في البلازما والزيادة الكبيرة في تركيز HDL-كوليسترول في البلازما. علاوةً على ذلك، اتضح أيضاً عدم حدوث أي تأثيرات عكسية خطيرة عند تلك الجرعة وعدم ملاحظة أي تأثيرات غذائية وأن المركب A لا يُظهر أي تأثيرات متبقية طويلة على إيقاف الجرعات.
- 10 يفضل إعطاء التركيبة الصيدلانية للاستخدام وفقاً للاختراع الحالي إلى الخاضع للعلاج الذي يحتاج إلى ذلك لمدة 1، 5، 10، 20، 40، 52، 100 أو 200 أسبوع. ويفضل على وجه التحديد إعطاء التركيبة الصيدلانية إلى خاضع للعلاج في حاجة لذلك لمدة أسبوع واحد على الأقل، ويفضل لمدة ثلاثة أسابيع على الأقل.
- 15 في تجسيد مفضل للاختراع الحالي، تتم صياغة التركيبة الصيدلانية في صورة وحدة جرعة واحدة. يفضل أن تكون صورة وحدة الجرعة الواحدة عبارة عن صورة جرعة فموية صلبة، مثل القرص أو الكبسولة. يفضل أن تشمل صورة وحدة الجرعة الواحدة على ما يتراوح من حوالي 1 إلى 25 مجم من المركب A، ويفضل من حوالي 5 إلى 10 مجم من المركب A. ويفضل على وجه التحديد استخدام صورة وحدة الجرعة الصلبة الفموية في صورة قرص أو كبسولة تشمل على ما يتراوح من حوالي 1 إلى 25 مجم، ويفضل من حوالي 5 إلى 10 مجم من المركب A.
- 20 تتضمن صور الجرعة الفموية الصلبة التي يمكن استخدامها في سياق الاختراع الحالي بالإضافة إلى الأقراص والكبسولات من بين الأقراص المكبسلة، أقراص الاستحلاب، الحبوب، الأقراص الصغيرة، الحبات، الخرزات والحبيبات المعبأة في أكياس. تتضمن صور الجرعة الفموية السائلة التي يمكن استخدامها للمستحضر الصيدلي الوارد في الاختراع الحالي، ولكن لا تقتصر على، الأشربة، المحاليل، المشروبات والمستحلبات.
- 25 تشمل التركيبة الصيدلانية المعدة للاستخدام في الاختراع الحالي بالإضافة إلى المركب A أيضاً على سواغ، أي مكون مقبول صيدلياً مستخدم بشكل عام في التقنية الصيدلانية لتحضير صيغ جرعة فموية حبيبية، صلبة أو سائلة.

- تتضمن أمثلة فئات السواغات، ولكن لا تقتصر على، مواد رابطة، مواد مفتتة، مواد مزلفة، مواد انزلاق، مواد مالئة ومواد مخففة. يمكن أن يختار أحد أصحاب المهارة العادية في المجال واحدًا أو أكثر من السواغات سابقة الذكر بالنسبة للخواص المفضلة المحددة لصورة الجرعة الفموية الحبيبية و/أو الصلبة بواسطة التجربة الروتينية ودون أي عبء غير مناسب. يمكن أن تتنوع كمية كل سواغ مستخدم ضمن نطاقات تقليدية في المجال. تكشف المراجع التالية التي تم تضمينها جميعها هنا كمرجع عن التقنيات والسواغات المستخدمة لصياغة صور الجرعة الفموية. انظر "The Handbook of Pharmaceutical Excipients", 4th edition, Rowe *et al.*, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th edition, Gennaro, Ed., Lippincott (Eds., American Pharmaceuticals Association (2003) و (Williams & Wilkins (2000).
- 5
- 10 يتعلق جانب ثالث للاختراع الحالي بتركيبية صيدلية في حد ذاتها تشتمل على ما يتراوح من حوالي 1 إلى 25 مجم من المركب A أو ملح مقبول صيدليًا منه ومادة حاملة مقبولة صيدليًا. يفضل أن تشتمل التركيبية الصيدلية على ما يتراوح من 5 إلى 10 مجم من المركب A أو ملح مقبول صيدليًا منه.
- 15 يمكن أن يكون المركب A وأملاحه الصيدلية أو عقاقيره الأولية المحتملة في الصور الموصوفة أعلاه. يفضل صياغة التركيبية الصيدلية في صورة وحدة جرعة واحدة مثلما تم وصفه أعلاه. بشكل أكثر تفضيلًا، تتم صياغة التركيبية في صورة جرعة فموية سائلة أو في صورة جرعة فموية صلبة، والأفضل قرص أو كبسولة.
- 20 في تجسيد مفضل، تشتمل التركيبية الصيدلية على قرص أو كبسولة تشتمل على ما يتراوح من حوالي 1 إلى 25 مجم، ويفضل من 5 إلى 10 مجم من المركب A أو ملح مقبول صيدليًا منه. يتعلق جانب رابع للاختراع الحالي بطريقة لتحضير التركيبات الصيدلية سابقة الذكر. يمكن تحضير التركيبات الصيدلية للمركب A بواسطة وسائل معروفة بشكل شائع لأصحاب المهارة في المجال.
- 25 سيتم توضيح الاختراع الحالي بواسطة الأمثلة غير المقيدة التالية.

### الأمثلة

في الأمثلة التالية، تمت دراسة المركب A في اختبار معلمي، خارج جسم الكائن الحي وسرياً. لتخليق المركب A، تم استخدام الطريقة الموصوفة في طلب البراءة الدولي رقم WO2005095409.

### المثال 1: معلمي وخارج جسم الكائن الحي

5

#### طريقة تجريبية للاختبار المعلمي

#### (أ) تحضير البلازما البشرية

تم الحصول على الدم البشري من ذكور متطوعين أصحاء باستخدام 0.1% من EDTA في صورة مضاد للتجلط، وطردها مركزياً عند 3000 دورة في الدقيقة لمدة 15 دقيقة عند 4 درجة مئوية. تم تجميع البلازما البشرية، ثم تم استخدامها لتحضير HDL مرقم بـ  $^3\text{H}$  أو تخزينها عند -80 درجة مئوية لإجراء اختبار CETP حتى الاستخدام. تم تحضير HDL المرقم بـ  $^3\text{H}$  بالبلازما البشرية مثلما وصفه Melton و Glenn (Methods in enzymology. 263; 339-351,) (1996). تم قياس النقل النوعي للبلازما بواسطة مقياس كثافة السوائل، وتم ضبط الكثافة على 1.125 جم/مليلتر بإضافة KBr صلب. بعد الطرد المركزي عند 100000 دورة في الدقيقة لمدة 4 ساعات عند 12 درجة مئوية (العضو الدوار: Beckman، Optima TLX، 100.4)، تمت إجراء الفصل الغشائي لجزء أكبر من 1.125 جم/مليلتر في ضوء 4 لتر من محلول منظم بتريس- محلول ملحي - EDTA (TSE)؛ 50 مللي مول/لتر من تريس، 150 مللي مول/لتر من NaCl، 2 مللي مول/لتر من EDTA، الرقم الهيدروجيني قدره 7.4) لمدة 18 ساعة عند 4 درجة مئوية. تمت إضافة [1، 2- $^3\text{H}$ (N)]-كوليسترول (37 ميغا بيكريل/مليلتر) إلى جزء البلازما الذي تم فصله غشائياً عند الكمية البالغة 2 ميكرو كوري/مليلتر. تم إحكام إغلاق الأنبوب في ظل تيار من غاز  $\text{N}_2$  وتحضيره عند 37 درجة مئوية لمدة 18 ساعة مع التقليب بلطف للسماح بإسترة الكوليسترول المرقم بالإشعاع بواسطة LCAT داخلي المنشأ. تم ضبط جزء البلازما الذي تم تحضيره على  $d = 1.21$  جم/مليلتر باستخدام KBr صلب، وطرده مركزياً عند 100000 دورة في الدقيقة، 12 درجة مئوية لمدة 5 ساعات. تم إجراء الفصل الغشائي لجزء HDL مرقم بـ  $^3\text{H}$  في ضوء 2 لتر من TSE عند 4 درجة مئوية لمدة 18 ساعة. تم حساب عدد النشاط الإشعاعي لـ HDL المرقم بـ  $^3\text{H}$  في عداد الوميض السائل. تم تخزين HDL المرقم بـ  $^3\text{H}$  عند 4 درجة مئوية حتى الاستخدام.

25

#### (ب) اختبار CETP

تم تحديد نشاط CETP في صورة معدل نقل CE المرقم بـ  $^3\text{H}$  من HDL المانح إلى VLDL/LDL المستقبل. تم تحضير البلازما البشرية (94 ميكرو لتر) مسبقاً باستخدام مركبات

- مذابة في DMSO (1 ميكرو لتر) لمدة 24 ساعة عند 37 درجة مئوية، ثم تم تحضيرها لمدة 4 ساعات عند 4 درجة مئوية أو 37 درجة مئوية باستخدام 5 ميكرو لتر من HDL مرقم ب-<sup>3</sup>H. تمت إضافة مائة ميكرو لتر من المادة الكاشفة المكونة من فوسفو تنجستات/MgCl<sub>2</sub> (مادة كيميائية نقية Wako) لترسيب بروتينات دهنية تحتوي على apoB. بعد الطرد المركزي عند 3000 دورة في الدقيقة لمدة 10 دقائق عند درجة حرارة الغرفة، تم حساب عدد النشاط الحيوي للمادة الطافية في 5 عداد الوميض السائل. تم تحديد نشاط CETP في صورة اختلاف النشاط الحيوي بين العينات التي تم تحضيرها عند 37 درجة مئوية و4 درجة مئوية على النحو التالي: % للثبيط = 100 - {التفتت في الدقيقة (DMSO) عند 4 درجة مئوية - مركبات الاختبار عند 37 درجة مئوية}/ {التفتت في الدقيقة (DMSO) عند 4 درجة مئوية - DMSO عند 37 درجة مئوية} × 100. تم تقدير التركيز الذي يحقق 50% من تثبيط نشاط CETP (IC<sub>50</sub>). 10

طريقة تجريبية للاختبار خارج جسم الكائن الحي

(أ) إعطاء المركب وتجميع الدم

- تم استخدام حيوانات همستر من نوع Syrian Golden لإجراء التجربة بعد أسبوع واحد من التأقلم. بعد منعها عن الطعام طوال الليل، تم إعطاء الحيوانات معلق المركب في الفم في 0.5% من صوديوم كربوكسي ميثيل سليولوز بحجم 10 مليلتر/كجم. في ظل التخدير العميق بالإيثر، تم 15 تجميع الدم من الأبهر البطني بعد الإعطاء بـ 3 ساعات. لتحضير المصل، تم نقل الدم المجموع إلى أنبوب بلاستيكي يحتوي على منشط للتخثر، وتركه ساكنًا لمدة 15 دقيقة عند درجة حرارة الغرفة ثم طرده مركزياً. تم تحديد أنشطة CETP في المصل على الفور.

(ب) تحديد نشاط CETP في المصل خارج جسم الكائن الحي

- تمت إضافة خمسة وتسعين ميكرو لتر من المصل إلى 5 ميكرو لتر من 0.1 مللي مولار من 20 محلول ملحي منظم بفوسفات الصوديوم (الرقم الهيدروجيني 7.0) يحتوي على 1.5 مللي مولار من حمض 5، 5'-داي ثيو جيبس (2- نيترو بنزويك) في طبقين بقاع على شكل V بهما 96 عينة. تم تحضير أحد الطبقين عند 4 درجة مئوية وتم تحضير الآخر عند 37 درجة مئوية. وبعد 18 ساعة من التحضير، تم خلط كل عينة مع 100 ميكرو لتر من المادة الكاشفة لترسيب البروتينات الدهنية المحتوية على صميم البروتين الشحمي B (مادة كاشفة من فوسفو تنجستات/MgCl<sub>2</sub>، مادة كيميائية نقية Wako)، وتركها ثابتة لمدة 10 دقائق عند درجة حرارة الغرفة ثم طردها مركزياً. تم قياس إجمالي الكوليسترول (TC) والكوليسترول الحر (FC) في المادة الطافية باستخدام الأطقم التجارية (اختبار E للكوليسترول من Wako، اختبار E للكوليسترول الحر من Wako؛ مادة كيميائية نقية 25

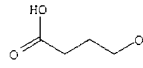
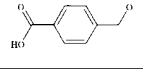
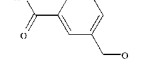
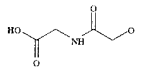
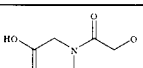
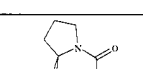
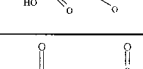
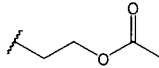
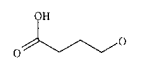
(Wako). تم حساب إستر الكوليستيريل (CE) من خلال طرح FC من TC. تم تحديد نشاط CETP بالصيغة التالية:

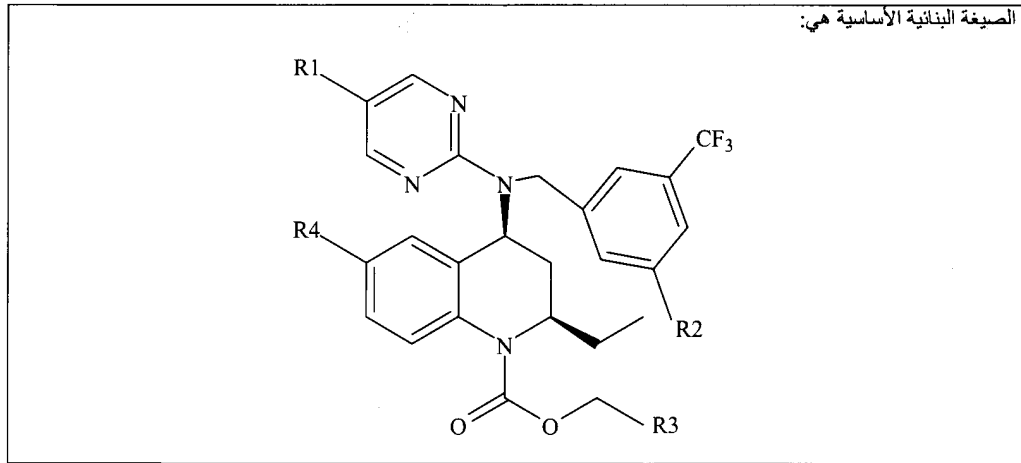
$$\text{نشاط CETP} = [\text{نقل CETP}] / [\text{قيمة CE في عينة تحضين عند 4 درجة مئوية}]$$

$$\text{نقل CETP} = [\text{قيمة CE في عينة تحضين عند 4 درجة مئوية}] - [\text{قيمة CE في عينة تحضين عند 37 درجة مئوية}]$$

5

(ج) النتائج

مركب المثال رقم	العناصر البنائية عند المواضع المشار إليها				خارج جسم الكائن الحي (%) للتثبيط	IC <sub>50</sub> المعلمي (ميكرو مولار)
	R4	R3	R2	R1	3 مجم/كجم (CMC)	البلازما البشرية (24 ساعة قبل التحضين)
المركب A	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>		79.2	0.064
1	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>		57.5	0.21
2	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>		38.4	0.23
3	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>		5.4	0.45
4	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>		8.6	0.79
5	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>		6.2	1.7
6	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>		13.9	0.22
7	CF <sub>3</sub>		CF <sub>3</sub>		25.4	0.11



## المثال 2: دراسة عشوائية دون علم الأطراف للخاضعين للعلاج الذين تلقوا العديد من الجرعات

### من المركب A أو العلاج الإرضائي

#### تصميم الدراسة

- 5 كانت الدراسة السريرية عبارة عن دراسة جرعة متكررة في 5 مجموعات من الخاضعين للعلاج من الذكور القوقازيين تتراوح أعمارهم من 18 إلى 55 سنة. تلقى كل خاضع للعلاج جرعة فموية واحدة من المركب A/العلاج الإرضائي في اليوم 1، متبوعة بجرعات يومية واحدة في الأيام من 8 إلى 35 (5 مجم من المركب A/العلاج الإرضائي - المجموعة 1) أو الأيام من 8 إلى 28 (1، 2.5، 10 و 25 مجم من المركب A/العلاج الإرضائي - المجموعات من 2 إلى 5). تم إعطاء جميع الجرعات في مركز الدراسة بعد تناول وجبة إفطار قياسية. تم تخصيص علاج
- 10 الدراسة للخاضعين للعلاج في كل مجموعة جرعة بنسبة 10 من المركب A إلى 2 من العلاج الإرضائي. تم تجميع عينات الدم للكشف عن تقييمات الحركية الدوائية والديناميكية الدوائية (نشاط CETP، تركيز CETP، HDL-C، LDL-C، إجمالي الكوليسترول، مركبات ثلاثي الجليسرید) قبل كل جرعة وعند فواصل زمنية على مدار الدراسة حتى 336 ساعة بعد آخر جرعة. تم تقييم
- 15 النقاط النهائية للحركية الديناميكية الثانوية (بما في ذلك صميم البروتينات الشحمية A1، A2، B، و E، HDL2-C، HDL3-C، الدهون الفسفورية، الكوليسترول الحر - [HDL-FC] HDL، إستر الكوليسترول - [HDL-CE] HDL، الدهون الفسفورية - [HDL-PL] HDL، مركبات ثلاثي الجليسریدات - [HDL-TG] HDL، والحجم الجسيمي ل LDL) عند فواصل زمنية حتى آخر يوم من إعطاء الجرعات. تم تجميع البول للكشف عن الحركيات الدوائية قبل الجرعة وعند فواصل زمنية تصل إلى 72 ساعة بعد الجرعة الأولى والأخيرة. تم إجراء تقييمات الأمان التي
- 20



تتضمن الأحداث العكسية، ضغط الدم ومعدل النبض، ECGs، اختبارات الأمان المعملية (بما في ذلك الألدوستيرون) والفحوصات الفيزيائية على مدار كلتا الدراستين.

### الطرق التحليلية

- تم تحديد تراكيزات المركب A في البلازما والبول باستخدام الاستشراب السائل المتحقق من صحته مع طرق قياس الطيف الكتلي الترادفي (LC/MS/MS). كان الحد الأدنى للكمية (LLQ) لكلا الاختبارين 0.500 نانوجرام/مليلتر. تم تحديد تركيز CETP في البلازما باستخدام طريقة اختبار الممتاز المناعي المرتبط بالإنزيم (ELISA) بأدنى حد للكمية (LLQ) قدره 0.500 ميكروجرام/مليلتر. تم تحديد نشاط CETP في صورة معدل نقل CE المرقم بـ  $[^3\text{H}]$  من HDL المانح إلى VLDL/LDL المستقبل. تمت إضافة HDL المرقم بـ  $[^3\text{H}]$ CE إلى البلازما البشرية وتحضيره لمدة 4 ساعات عند 37 درجة مئوية. تم ترسيب البروتينات الدهنية غير HDL وفصلها عن HDL، وتم حساب كمية النشاط الإشعاعي في المادة الطافية. تم تحديد نشاط CETP في صورة اختلاف النشاط الحيوي بين العينات التي تم تحضيرها عند 37 درجة مئوية و4 درجة مئوية. تم قياس HDL-C و LDL-C بواسطة اختبار لوني إنزيمي متجانس باستخدام جهاز التحليل Modular (Roche Diagnostics). تم قياس إجمالي الكوليسترول ومركبات ثلاثي الجليسريد بواسطة الاختبار الإنزيمي المتجانس باستخدام جهاز تحليل Modular (طريقة كوليسترول أوكسيداز بيروكسيداز بيروكسيداز أمينو فينازون فينول [CHOP-PAP]) وطريقة جليسرول فوسفات أوكسيداز [GPO-PAP]، على التوالي. تم قياس ApoA1، ApoA2، ApoB و ApoE بواسطة قياس العكارة المناعية باستخدام المواد الكاشفة من Rolf Greiner Biochemica (ألمانيا) ومصل قياسي بـ N-صميم بروتيني من Siemens (ألمانيا). تم تحديد الحجم الجسيمي لـ LDL بواسطة الاستشراب الكهربائي المتدرج بالهلام. تم فصل جزء HDL بواسطة طريقة الطرد المركزي الفائق والترسيب المجمع (تحديد كمية البيتا). تم بعد ذلك فصل أجزاء HDL-2 و HDL-3 بواسطة الطرد المركزي الفائق. تم قياس إجمالي الكوليسترول في أجزاء HDL، HDL-2 و HDL-3، الكوليسترول الحر في جزء HDL، مركبات ثلاثي الجليسريدات في جزء HDL والدهون الفسفورية وجزء HDL باستخدام الطرق الإنزيمية والمواد الكاشفة من Diasys Diagnostics (ألمانيا). تم أخذ القياسات على جهاز التحليل الآلي Olympus AU600 وتمت معايرتها باستخدام القياسات الثانوية من Roche Diagnostics (إجمالي الكوليسترول، مركبات ثلاثي الجليسريد) وDiasys Diagnostics (الكوليسترول الحر، الدهون الفسفورية)، على التوالي. تم حساب الكوليسترول الذي تمت أسسترته في صورة الفرق بين إجمالي الكوليسترول والكوليسترول الحر.

التحليلات الإحصائية

تم اختيار أحجام العينة الخاصة بالدراسة بناءً على الاعتبارات العملية بدلاً من القدرة الإحصائية. تم اعتبار أن أعداد الخاضعين للعلاج في كل مجموعة كافية لتقييم الأهداف الرئيسية لكل دراسة. تم تخصيص المركب A أو العلاج الإرضائي للخاضعين للعلاج في كل مجموعة بواسطة كود التقسيم العشوائي الذي ينتجه الكمبيوتر. تم تحديد متغيرات الحركة الدوائية بواسطة 5 طرق غير المقسمة باستخدام النسخة 4.1 من برنامج WinNonlin (Pharsight Corporation, USA). تم ذكر جميع البيانات وتلخيصها بواسطة مجموعة العلاج باستخدام الإحصائيات الوصفية. في الدراسة، تمت مقارنة التغيرات القصوى في النسبة المئوية عن خط المعايير عند كل مستوى للجرعة المعطاة من المركب A بالعلاج الإرضائي المجمع باستخدام نموذج ANOVA. تم إجراء جميع التحليلات الإحصائية باستخدام النسخة 6.12 من SAS أو أعلى (SAS Institute Inc. USA).

النتائج الحركية الدوائية

في الدراسة، اتضح أن التركيزات في البلازما تزيد بشكل يتناسب تقريباً مع الجرعة عقب الجرعات الفردية من 1 إلى 25 مجم، على الرغم من ملاحظة عدم التناسب عند الحالة الثابتة: زيادات بمعدل 7 مرات، 9 مرات و12 مرة في  $C_{min,ss}$ ،  $AUC_{0-tau,ss}$  و  $C_{max,ss}$ ، للزيادة البالغة 25 مرة في الجرعة. لا يعتمد  $T_{max}$  على الجرعة بقيم متوسطة تتراوح من 4 إلى 6 ساعات بعد-الجرعة. كان التباين معتدلاً بعد الجرعات المفردة والمتعددة مع كون CVs لمتغيرات  $C_{max}$ ،  $C_{min}$  و  $AUC$  أقل من أو تساوي 33%. يفيد الفحص المرئي للتركيزات الدنيا أن المركب A اقترب من الحالة الثابتة في غضون ما يتراوح من 1 إلى أسبوعين من الجرعات اليومية. يتراوح متوسط نصف العمر النهائي للمركب A عقب الجرعة الأخيرة من 121 إلى 151 ساعة وكان مستقلاً عن الجرعة. تمت ملاحظة نصف العمر المماثل بين الجرعة المفردة والمتعددة من 5 إلى 25 مجم من المركب A، على التوالي. تراكم المركب A مع الجرعة اليومية الواحدة بطريقة تعتمد على الجرعة، بزيادة تبلغ حوالي 6 مرات عند 1 مجم حتى زيادة بمعدل مرتين عند 25 مجم.

نتائج الديناميكية الدوائية

25 تمت موازنة متغيرات الحركة الدوائية عند خط المعايير جيداً عبر مجموعات المعالجة في الدراسة. ثبت المركب A نشاط CETP بقوة بطريقة تعتمد على الجرعة بعد كل من الجرعات المفردة والمتكررة. تمت ملاحظة تثبيط CETP شبه كامل عقب الجرعات المتكررة البالغة 2.5، 5، من 10 إلى 25 مجم مرة في اليوم من المركب A (من حوالي 92 إلى 99%) (الجدول 1). تم الحفاظ على هذا المستوى من التثبيط على مدار فترة الجرعات المتكررة وتم تحقيق أقصى تأثير

- لكل جرعة في غضون أسبوع واحد من الجرعات اليومية الواحدة. كانت مدة التثبيط بعد الجرعة الأخيرة معتمدة على الجرعة، مع اقتراب النشاط من المستويات عند خط المعايير بأُسبوعين عقب أقل جرعة (1 مجم)، ولكنها لا تزال أقل من خط المعايير بـ 50% تقريبًا عند أسبوعين بعد الجرعات البالغة 10 و 25 مجم. على الرغم من انخفاض نشاط CETP مع الجرعات المعطاة من المركب A، فقد زاد تركيز CETP بطريقة تعتمد على الجرعة عقب كل من الجرعات المفردة 5 والمتعددة. زاد تركيز CETP من خط المعايير بمعدل 2.5 إلى 2.8 مرة بعد 3 أسابيع من الجرعات بجرعة قدرها 10 مجم و 25 مجم مرة في اليوم من المركب A. انخفضت تراكيزات CETP على التوازي مع تراكيزات العقاقير في البلازما. عقب إيقاف الجرعات المعطاة من المركب A، بحيث تقترب التراكيزات من القيم عند خط المعايير في غضون أسبوعين عقب 1 مجم و 5 مجم من المركب A، بينما لا تزال التراكيزات أعلى من خط المعايير بحوالي 1.4 مرة عند أسبوعين بعد 10 مجم و 25 مجم من المركب A. كانت أقصى تغيرات في النسبة المئوية في نشاط CETP وتراكيزات CETP مختلفة بشكل كبير إحصائيًا عن العلاج الإرضائي (p أقل من 0.0001) عند كل مستويات الجرعة المعطاة من المركب A (من 1 إلى 25 مجم).
- زادت تراكيزات HDL-C بطريقة معتمدة على الجرعة بعد العديد من الجرعات. أدى المركب A المعطى بجرعات يومية واحدة تتراوح من 2.5 إلى 25 مجم إلى زيادات ملحوظة عن 15 HDL-C عند خط المعايير تصل إلى حوالي 96% حتى 140%. انخفضت تراكيزات LDL-C بطريقة معتمدة على الجرعة مع أقصى انخفاضات عن خط المعايير تتراوح من حوالي 40% إلى 53% عقب ما يتراوح من 2.5 إلى 25 مجم من الجرعات اليومية المفردة من المركب A. كانت التغيرات القصوى في النسبة المئوية عن خط المعايير مختلفة بشكل كبير إحصائيًا عن العلاج الإرضائي (p أقل من 0.0001) عقب الجرعات الفردية اليومية من المركب A التي تتراوح من 5 20 إلى 25 مجم لـ HDL-C وعقب 10 و 25 مجم لـ LDL C. وبدأت تراكيزات HDL-C و LDL-C في العودة تجاه خط المعايير بعد توقف الجرعات المعطاة من المركب A بشكل يتوافق مع فقدان تثبيط CETP. هناك اتجاهات تشير إلى زيادات متعلقة بالجرعة في Apo A-1، Apo E، HDL2-C و HDL3-C، وانخفاضات في تراكيزات Apo B. كان التباين مرتفعًا لجميع هذه المتغيرات؛ على الرغم من أن البيانات تفيد بإمكانية تحقيق أقصى تأثيرات بالجرعات اليومية 25 الفردية التي تتراوح من 5 إلى 10 مجم من المركب A. لم يكن هناك اتجاه مرتبط بالجرعة في Apo A2 أو الدهون الفسفورية، وإنما كانت هناك زيادات مرتبطة بالجرعة في HDL-FC، HDL-CE و HDL-PL، وانخفاضات في HDL-TG على مدار نطاق الجرعة الذي يتراوح من 1 إلى 10 مجم بدون تغيرات أخرى ملحوظة عند 25 مجم من المركب A. ولم تكن هناك تغيرات

جديرة بالذكر في الحجم الجسيمي لـ LDL. بالإضافة إلى ذلك، لم يكن هناك أي دليل على أي تأثير ذي صلة للطعام، العمر، الجنس أو العرق على المتغيرات الديناميكية الدوائية.

### الأمان

تم تحمل الجرعات المتكررة حتى 25 مجم مرة في اليوم جيداً في جميع الخاضعين للعلاج.

- 5 لم تكن هناك أي أحداث عكسية خطيرة ولم يتم سحب أي خاضعين للعلاج بسبب الأحداث العكسية. لم تكن هناك أي تأثيرات كبيرة سريريًا على ضغط الدم أو معدل القلب، متغيرات ECG، الفحص الفيزيائي أو اختبارات الأمان المعملية. على وجه التحديد، لم يكن للمركب A أي تأثير على المحلول الإلكتروليتي أو الألدستيرون في المصل.

الجدول 1. أقصى نسبة مئوية للتغير عن خط المعايير لمتغيرات الديناميكية الدوائية الأولية للمركب

- 10 A عقب الجرعات الفموية المتكررة في ذكور خاضعين للعلاج أصحاب فوقازيين.

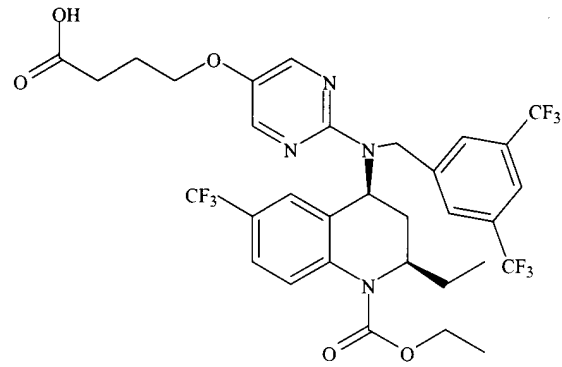
جرعة من المركب A (مرة في اليوم)					العلاج الإرضائي (المجموعة 2-5) 8 = N	العلاج الإرضائي (المجموعة 1) 1 = N	أقصى % للتغير عن خط المعايير في: بيانات الحالة الثابت
25 مجم 10 = N	10 مجم 10 = N	5 مجم 10 = N	2.5 مجم 10 = N	1 مجم 10 = N			
99.4- (1.1)	97.6- (2.9)	90.9- (7.1)	91.6- (6.4)	66.5- (6.4)	8.9- (14.7)	21.3	نشاط CETP
280 (47.4)	249 (49.6)	215 (50.9)	144 (22.3)	128 (34.3)	19.5 (18.4)	34.9	تركيز CETP
136 (43.9)	140 (36.4)	118 (33.2)	95.6 (30.4)	37.9 (20.6)	10.7 (20.5)	2.7-	تركيز C-HDL
53.2- (15.0)	43.6- (14.6)	41.7- (11.4)	39.1- (14.3)	29.6- (6.9)	8.8- (20.8)	25.0	تركيز C-LDL
7.5 (17.2)	3.7 (18.2)	1.4- (12.4)	7.9- (14.2)	12.7- (7.1)	8.1- (18.1)	1.4	إجمالي الكوليسترول
31.4- (25.8)	22.2- (19.9)	20.3- (20.2)	45.8- (16.5)	50.2- (16.2)	46.1- (20.9)	28.8-	مركبات ثلاثي الجليسريد

كانت القيم عبارة عن متوسط (الانحراف المعياري).

تلقت المجموعة 1 جرعة قدرها 5 مجم من المركب A/العلاج الإرضائي في اليوم 1 والأيام من 8 إلى 42.

تلقت المجموعات 2-5 جرعة قدرها 1، 2.5، 10 و 25 مجم من المركب A/العلاج الإرضائي في اليوم 1 والأيام من 8 إلى 35.

الاسم الكيميائي والصيغة الخاصة بالمركب A



حمض {4-} [2-] {3، 5- بيس (تراي فلورو ميثيل) بنزيل} [2R، 4S]-1- (ايتوكسي كربونيل)-

2- ايثيل- 6- (تراي فلورو ميثيل)-1، 2، 3، 4- تترا هيدرو كوينولين-4- يل] أمينو { بيريميدين-

5

5-يل] أوكسي] بيوتانويك {

المراجع

- The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, .1  
apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302:1993-2000.
- 5 Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy .2  
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.
- 10 Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM *et al*. Heart disease and .3  
stroke statistics – 2012 Update: A report from the American Heart  
Association. *Circulation*. 2012;125:e12-e230.
- Johannsen TH, Frikke-Schmidt R, Schou J, Nordestgaard BG, .4  
15 Tybjærg-Hansen A. Genetic inhibition of CETP, ischemic vascular disease  
and mortality, and possible adverse effects. *J Am Coll Cardio*.  
2012;60:2041-2048.
- Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M *et al*. Plasma HDL .5  
20 cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation  
study. *Lancet*. 2012;380:572-580.
- Thompson A, Di Angelantonio E, Sarwar N, Erqou S, .6  
Saleheen D, Dullaart RPF, Keavney B, Ye Z, Danesh J. *JAMA*.  
25 2008;299:2777-2788.
- Ridker PM, Pare G, Parker AN, Zee RYL, Miletich JP, .7  
Chasman DI. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2:26-33.

A

- Okamoto H, Yonemori F, Wakitani K, Minowa T, Maeda K, .8  
Shinkai H. A cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates  
atherosclerosis in rabbits. *Nature*. 2000;406:203-207.
- 5 Barter PJ, Rye KA. Cholesteryl ester transfer protein inhibition .9  
as a strategy to reduce cardiovascular risk. *J Lipid Res*. 2012;53:1755-1766.
- Bochem AE, Kuivenhoven JA, Stroes ESG. The promise of .10  
cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibition in the treatment of  
10 cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*. 2013;19:3143-3149.
- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M *et al*. Effects of torcetrapib .11  
in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:21009-  
2122.
- 15 Kastelein JJP, van Leuven SI, Burgess L *et al*. Effect of .12  
torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N  
Engl J Med*. 2007;356:1620-1630.
- 20 Nicholls SJ, Tuzcu EM, Brennan DM, Tardif J-C, Nissen SE. .13  
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  
25 HDL Elevation). *Circulation*. 2008;118:2506-2514.
- Vergeer M, Bots ML, van Leuven SI, Basart DC, Sijbrands EJ, .14  
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.
- 5 Forrest MJ, Bloomfield D, Briscoe RJ *et al*. Torcetrapib- .15  
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.
- 10 Simic B, Hermann M, Shaw SG *et al*. Torcetrapib impairs .16  
endothelial function in hypertension. *Eur Heart J*. 2012;33:1615-1624.
- Barter PJ, Rye K-A, Beltangady MS *et al*. Relationship .17  
between atorvastatin dose and the harm caused by torcetrapib. *J Lipid Res*.  
15 2012;53:2436-2442.
- Schwartz GG, Olsson AG, Abt M *et al*. Effects of dalcetrapib .18  
in patients with recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*.  
2012;367:2089-2099.
- 20 Stein EA, Stroes ES, Steiner G, *et al*. Safety and tolerability of .19  
.dalcetrapib. *Am J Cardiol*. 2009;104:82-91
- Lüscher TF, Taddei S, Kaski JC, *et al*. Vascular effects and .20  
25 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
- Krishna R, Bergman AJ, Fallon *et al*. Multiple-dose .21  
pharmacodynamics and pharmacokinetics of anacetrapib, a potent



- cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor, in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84:679-683
- Bloomfield D, Carlson GL, Aditi Sapre BS *et al.* Efficacy and .22  
5 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
- Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJP *et al.* Effects of the .23  
10 CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol. *JAMA.* 2011;306:2099-2109.
- Dansky HM, Bloomfield D, Gibbons P *et al.* Efficacy and .24  
15 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
- 20 Florvall G, Basu S, Larsson A. Apolipoprotein A1 is a stronger .25 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
- 25 Walldius G, Jungner I. Rationale for using apolipoprotein B .26 and apolipoproteins A-1 as indicators of cardiac risk and as targets for lipid-lowering therapy. *Eur Heart J.* 2005;26:210-212

A

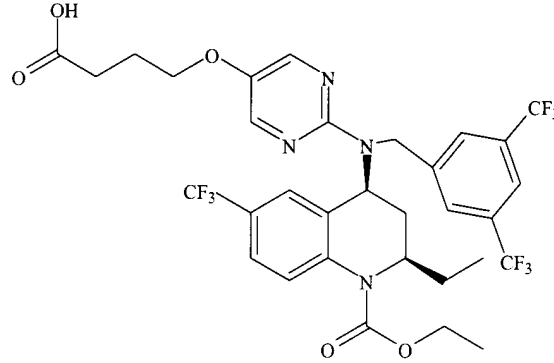
- Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R *et al.* Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thiry-person/ten-country panel. *J Intern Med.* 2006;259:247-258 .27
- 5 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K *et al.* Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010;31:2844-2853 .28
- 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 .29
- 10 The Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke and nonvascular mortality. *JAMA.* 2009;302:412-423 .30
- 15 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. .31
- 20 Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS *et al.* Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2013;368:503-512 .32
- 25 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 .33

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

A

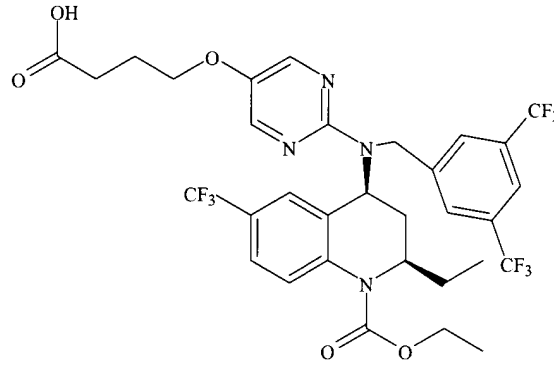
عناصر الحماية

1. مركب له الصيغة:



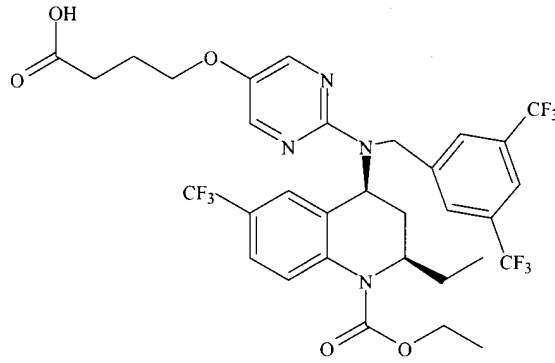
- (المشار إليه فيما بعد بالمركب A) أو ملح مقبول صيدلياً منه للاستخدام في علاج الخاضعين للعلاج، الذين يعانون من أو معرضين لخطورة متزايدة للإصابة بالأمراض القلبية الوعائية، حيث تتراوح الجرعة التي سيتم إعطاؤها من المركب A إلى الخاضعين للعلاج المذكورين من حوالي 1 إلى 25 مجم في اليوم.
2. المركب A للاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تتراوح الجرعة التي سيتم إعطاؤها من المركب المذكور إلى الخاضعين للعلاج الذين يحتاجون إلى ذلك من حوالي 5 إلى 10 مجم في اليوم.
3. المركب A للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث تتراوح الجرعة التي سيتم إعطاؤها من المركب المذكور إلى الخاضعين للعلاج الذين يحتاجون إلى ذلك من حوالي 5 مجم في اليوم إلى حوالي 10 مجم في اليوم.
4. المركب A للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث سيتم إعطاء المركب المذكور إلى الخاضعين للعلاج الذين يحتاجون إلى ذلك لمدة 1، 5، 10، 20، 40، 52، 100 أو 200 أسبوع.
5. المركب A للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث سيتم إعطاء المركب المذكور إلى الخاضعين للعلاج الذين يحتاجون إلى ذلك لمدة أسبوع واحد على الأقل، ويفضل لمدة ثلاثة أسابيع على الأقل.
6. المركب A للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة للاستخدام في علاج الخاضعين للعلاج الذين يعانون من أو معرضين لخطورة متزايدة للإصابة بزيادة الدهون في الدم أو اختلال الدهون المختلط في الدم.

7. تركيبة صيدلانية للاستخدام في علاج خاضعين للعلاج يعانون من أو معرضين لخطورة متزايدة للإصابة بالأمراض القلبية الوعائية، حيث تشتمل التركيبة على كمية فعالة علاجياً من المركب:



- 5 (المشار إليه فيما بعد بـ: المركب A) أو ملح مقبول صيدلياً منه مع سواغ مقبول صيدلياً.
8. تركيبة صيدلانية للاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 7، حيث سيتم إعطاء التركيبة في الفم إلى خاضع للعلاج في حاجة لذلك وحيث تتراوح الجرعة التي سيتم إعطاؤها من المركب A إلى الخاضعين للعلاج من حوالي 1 إلى 25 مجم في اليوم.
9. تركيبة صيدلانية للاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 8، حيث تتراوح الجرعة التي سيتم إعطاؤها من المركب A إلى الخاضعين للعلاج الذين يحتاجون إلى ذلك من حوالي 5 إلى 10 مجم في اليوم.
10. تركيبة صيدلانية للاستخدام وفقاً لعنصر الحماية 8 أو 9، حيث تتراوح الجرعة التي سيتم إعطاؤها من المركب A إلى الخاضعين للعلاج الذين يحتاجون إلى ذلك من حوالي 5 مجم في اليوم إلى حوالي 10 مجم في اليوم.
11. تركيبة صيدلانية للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث سيتم إعطاء التركيبة إلى الخاضعين للعلاج الذين يحتاجون إلى ذلك لمدة 1، 5، 10، 20، 40، 52، 100 أو 200 أسبوع.
12. تركيبة صيدلانية للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث سيتم إعطاء التركيبة إلى الخاضعين للعلاج الذين يحتاجون إلى ذلك لمدة أسبوع واحد على الأقل، ويفضل لمدة ثلاثة أسابيع على الأقل.
20. 13. تركيبة صيدلانية للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث تتم صياغة التركيبة الصيدلانية في صورة وحدة جرعة واحدة.

14. تركيبة صيدلية وفقاً لعنصر الحماية 13، حيث تشتمل صورة وحدة الجرعة الواحدة على ما يتراوح من حوالي 1 إلى 25 مجم، ويفضل من حوالي 5 إلى 10 مجم من المركب A، وبشكل اختياري حوالي 5 مجم أو حوالي 10 مجم من المركب A.
15. تركيبة صيدلية للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث تتم صياغة التركيبة في صورة وحدة جرعة فموية صلبة.
- 5
16. تركيبة صيدلية للاستخدام وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث تتم صياغة التركيبة في صورة قرص أو كبسولة.
17. تركيبة صيدلية وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة للاستخدام في علاج الخاضعين للعلاج الذين يعانون من أو معرضين لخطورة متزايدة للإصابة بزيادة الدهون في الدم أو اختلال الدهون المختلط في الدم.
- 10
18. تركيبة صيدلية تشتمل على ما يتراوح من حوالي 1 إلى 25 مجم من المركب:



- (المشار إليه فيما بعد ب: المركب A) أو ملح مقبول صيدلياً منه وسواغ مقبول صيدلياً.
19. تركيبة صيدلية وفقاً لعنصر الحماية 18، حيث تشتمل التركيبة على ما يتراوح من حوالي 5 إلى 10 مجم من المركب A.
- 15
20. تركيبة صيدلية وفقاً لعنصر الحماية 18 أو 19، حيث تشتمل التركيبة على حوالي 5 مجم من المركب A أو حوالي 10 مجم من المركب A.
21. تركيبة صيدلية وفقاً لأي من عناصر الحماية 18-20، حيث تتم صياغة التركيبة في صورة وحدة جرعة واحدة.
- 20
22. تركيبة صيدلية وفقاً لأي من عناصر الحماية 18-21، حيث تتم صياغة التركيبة في صورة جرعة فموية سائلة أو في صورة جرعة فموية صلبة، مثل قرص أو كبسولة.
23. طريقة لتحضير تركيبة صيدلية وفقاً لأي من عناصر الحماية 18-22.

ROYAUME DU MAROC  
\*\*\*\*\*  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
\*\*\*\*\*



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

**RAPPORT DE RECHERCHE  
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**  
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la  
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et  
complétée par la loi 23-13)

<b>Renseignements relatifs à la demande</b>	
N° de la demande : 39319	Date de dépôt : 05/02/2014 Date d'entrée en phase nationale : 31/08/2016
Déposant : MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION et DEZIMA PHARMA B.V.	
Intitulé de l'invention : INHIBITEUR DE LA PROTÉINE DE TRANSFERT D'ESTER DE CHOLESTÉRYLE (CETP) ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES COMPRENANT LEDIT INHIBITEUR POUR LEUR UTILISATION DANS LE TRAITEMENT OU LA PRÉVENTION DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site <a href="http://worldwide.espacenet.com">http://worldwide.espacenet.com</a> , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport	
<input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée	
<input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: A.MESLOHI	Date d'établissement du rapport : 19/05/2017
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

**Partie 1 : Considérations générales**

*Cadre 1 : base du présent rapport*

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description  
24 Pages
- Revendications  
23

**Partie 2 : Rapport de recherche**

**Classement de l'objet de la demande :**

CIB : A61K31/506, A61P3/06, A61P9/00.

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

**EPOQUE, Orbit, PUBCHEM**

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X	WO2005095409; Tanabe Seiyaku Co;13/10/2005 Exemple 178-180 – Revendication 16,25.	7
Y		18-23
Y	Effects of the CETP Inhibitor Evacetrapib Administered as Monotherapy or in Combination With Statins on HDL and LDL Cholesterol; SJ Nicholls; 16/11/2011; JAMA. vol. 306, no. 19, Pages 2099-2109. Lien : <a href="http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1104630">http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1104630</a>	18-23

**\*Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément  
 -« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier  
 -« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent  
 -« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs  
 -« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté



<b>Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité</b>		
<i>Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle</i>		
Nouveauté (N)	Revendications 18-23 Revendications 7	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications Aucune Revendications 7,18-23	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 7,18-23 Revendications Aucune	Oui Non
<p>Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure</p> <p>D1 : WO2005095409 D2 : Effects of the CETP Inhibitor Evacetrapib Administered as Monotherapy or in Combination With Statins on HDL and LDL Cholesterol</p> <p><b>1. Nouveauté (N) :</b></p> <p>Le document D1 décrit des composés utilisés pour le traitement des maladies cardiovasculaires. Le composé (A) de la présente demande est cité dans les exemples. Ainsi, l'objet de la revendication 7 n'est pas nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.</p> <p>Aucun des documents cités ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 18-23, d'où l'objet desdites revendications est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.</p> <p><b>2. Activité inventive (AI) :</b></p> <p>Le document D2 qui est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 18 décrit un inhibiteur de la CETP (Cholesterylester transfer protein) l'Evacetrapib, utilisé pour le traitement du cholestérol HDL-LDL.</p> <p>La différence entre l'objet de la revendication 18 et le document D2 réside en l'utilisation d'un autre principe actif.</p> <p>Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'une autre composition contenant une dose d'un inhibiteur de la CETP pour le traitement du cholestérol HDL-LDL.</p> <p>La solution proposée par la présente demande n'implique pas une activité inventive. En effet, l'homme du métier, en partant des documents D1 et D2 peut arriver à l'objet de ladite revendication sans faire preuve d'esprit inventif.</p> <p>Par conséquent, l'objet la revendication 18 n'implique pas une activité inventive conformément à l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.</p>		

Les revendications 19-23 dépendantes n'apportent aucune caractéristique supplémentaire donnant un avantage technique à ladite invention. Par conséquent l'objet desdites revendications n'est pas inventif au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

**3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :**

L'objet des revendications 7,18-23 de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible

*Cadre 6: Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée*

Les revendications 1-6 et 8-17 concernent une méthode de traitement thérapeutique qui n'est pas brevetable au sens de l'article 24 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.