

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 302**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44	(2006.01)
A61K 31/00	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)
A61P 3/06	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01)
A61P 9/12	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2016 PCT/EP2016/076666**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2017 WO17080919**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2016 E 16795263 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 3359152**

54 Título: **Uso de inhibidores de la PDE4 para la profilaxis y/o la terapia de la dislipoproteinemia y trastornos relacionados**

30 Prioridad:

09.11.2015 EP 15193646

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

11.03.2021

73 Titular/es:

**ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT FREIBURG
(100.0%)
79098 Freiburg, DE**

72 Inventor/es:

**AHLGRIM, CHRISTOPH;
BAUMSTARK, MANFRED y
IDZKO, MARCO**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 811 302 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de inhibidores de la PDE4 para la profilaxis y/o la terapia de la dislipoproteinemia y trastornos relacionados

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un nuevo medicamento para el tratamiento (profilaxis y/o terapia) de la dislipoproteinemia, también denominada dislipidemia, así como enfermedades o complicaciones médicas relacionadas con la misma, como el tratamiento de un desequilibrio de las lipoproteínas presente en el propio suero de los seres humanos, más específicamente una fracción de lipoproteínas de baja densidad anómalamente alta (LDL, en inglés), como se define en las reivindicaciones.

Antecedentes

10 La dislipoproteinemia es un indicio general de enfermedades caracterizado por cambios anómalos en el transporte de las lipoproteínas, el metabolismo de los lípidos y las concentraciones de lipoproteínas en suero. Dependiendo de la etiología respectiva, los procesos patológicos se clasifican, en general, en dislipoproteinemia primaria como resultado de determinaciones genéticas y dislipoproteinemia secundaria como resultado y como consecuencia de varias enfermedades de origen básico, como adipositas, diabetes sacarina, alcoholismo, enfermedades hepáticas o como resultado de medicaciones previas como corticosteroides, diuréticos, betabloqueantes, etc.

15 Según la presente invención, dislipoproteinemia también significa niveles de colesterol y/o triglicéridos anómalos en sangre, especialmente sangre y suero de seres humanos, en particular hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o desequilibrio del perfil de lipoproteínas y las concentraciones en sangre, especialmente sangre o suero de seres humanos. Especialmente, los niveles altos de colesterol, triglicéridos y/o lipoproteínas, en particular las lipoproteínas de baja densidad (LDL) están típicamente correlacionados con riesgo de enfermedades cardiovasculares.

20 Convencionalmente, el abordaje de la dislipoproteinemia/lipidemia o niveles anómalos o desequilibrados de lípidos/lipoproteínas se basan comúnmente en tratamientos con estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa) o en el caso de tratamiento de la hipertrigliceridemia con fibratos (agonistas de receptores activados por proliferadores de peroxisomas α). Las estatinas se combinan opcionalmente con ezetimiba, niacina y agentes secuestrantes de ácidos biliares. Antes de la medicación, la modificación de la alimentación o los suplementos alimenticios, la reducción del peso corporal y el tratamiento de la enfermedad que se origina de la alcalinidad en el caso de la hiperlipoproteinemia secundaria son normalmente las primeras propuestas.

25 En la Patente Internacional WO2006/094933A1 se describe, por ejemplo, el uso de roflumilast en el tratamiento de la diabetes sacarina de tipo 2, la diabetes sacarina de tipo 1 y trastornos que están relacionados con la diabetes sacarina.

30 En la Patente Internacional WO2011/019399A1 se describe el uso de inhibidores de la PDE en general, y en particular de inhibidores de la PDE5 para prevenir, reducir o revertir los efectos perjudiciales en los vasos sanguíneos o estimular y potenciar el crecimiento de vasos sanguíneos. Los ejemplos muestran los efectos sobre los niveles de proteína eNOS (por ejemplo, fig. 3C) y la angiogénesis (por ejemplo, fig. 6B) como efectos directos sobre los vasos sanguíneos.

35 Wong et al., Arteriosclerosis Council Abstracts, vol. 1, número 5, 1 de septiembre de 1981, pág. 389a indican cambios en las lipoproteínas HDL y LDL por diazepam (Valium) en la regresión de la aterosclerosis experimental en gallos.

40 El-Bassossy et al., Phytotherapy Research, vol. 27, número 11, pp. 1678-1684 (2013) indican que se ensayó en la luteolina, un compuesto flavonoide vegetal, la protección frente a efectos vasculares de la diabetes en ratas. En la patente de EE. UU. US2015/018292A1 se describen varias composiciones (fracciones) de alcaloides de *Ribes* y su efecto sobre diferentes enzimas, por ejemplo, IKK- β , PDE4 y PDE5 y la mitocondria. En el ejemplo 9 se muestra el uso de dos composiciones RAP2 y RAP4 de alcaloides de *Ribes* diferentes y su efecto en cerdos.

Sumario de la invención

Hay la necesidad, y por lo tanto es un objeto, proporcionar, especialmente ampliando y mejorando, las posibilidades terapéuticas de la dislipoproteinemia y trastornos relacionados, incluidos en particular los procesos patológicos y las afecciones de riesgo asociados a la dislipoproteinemia y al desequilibrio de las lipoproteínas.

45 Este objeto se resuelve por la materia que se define en la reivindicación 1. Las realizaciones preferidas se definen en subreivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento de un ser humano o de un animal.

50 Con la presente invención, se establece un concepto terapéutico completamente novedoso que ofrece posibilidades terapéuticas más amplias y mejores para el tratamiento (profilaxis y/o terapia) de la dislipoproteinemia y de enfermedades correlacionadas o asociadas con la dislipoproteinemia o el desequilibrio de lipoproteínas, en particular perfiles de lipoproteínas desequilibrados y especialmente niveles de lipoproteínas altos anómalos, especialmente LDL altas. De acuerdo con esto, la presente invención establece una nueva propuesta terapéutica para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares, en particular la arteriosclerosis, infarto agudo de miocardio, apoplejía, arteriopatía

periférica y estenosis vascular o reestenosis cuando se correlacionan o se asocian, respectivamente, con dislipoproteinemia o desequilibrio de lipoproteínas.

5 Como base para los nuevos conceptos terapéuticos mencionados, se encontró sorprendentemente que los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE 4) podían disminuir los niveles de lipoproteínas presentes en sangre, especialmente en la sangre y en el suero de seres humanos. Más sorprendentemente y en particular valioso para las aplicaciones terapéuticas ya especificadas, las fracciones de lipoproteínas críticas y sus componentes lipídicos colesterol y/o triglicéridos, y en particular LDL y colesterol LDL, se ha encontrado que disminuyen de manera selectiva y destacada con la administración de inhibidores de la PDE4.

Breve descripción de los dibujos

10 En la figura 1 se muestran cambios en los niveles de suero sanguíneo (en cantidades absolutas, mg/dl) de colesterol dependiendo de fracciones de lipoproteínas específicas con la administración de un inhibidor de la PDE4, respectivamente tras 4 semanas (T1) y tras 8 semanas (T2), comparado con los valores iniciales al comienzo (T0);

15 En la figura 2 se muestran cambios en los niveles en suero sanguíneo (en cantidades absolutas, mg/dl) de triglicéridos dependiendo de fracciones de lipoproteínas específicas con la administración de un inhibidor de la PDE4, respectivamente tras 4 semanas (T1) y tras 8 semanas (T2), comparado con los valores iniciales al comienzo (T0);

20 En las figuras 3 y 4 se muestra respectivamente el transcurso de los cambios individuales de LDL-C y LDL-TG desde el comienzo (T0) hasta T2 en los niveles de suero sanguíneo (en mg/dl) de LDL-C (fig. 3) y LDL-TG (fig. 4).

Descripción de las realizaciones preferidas

25 Como se sabe, la fosfodiesterasa 4 (PDE 4) es un miembro de una gran familia divergente de enzimas fosfodiesterasa (PDE) que cataliza el catabolismo de cAMP y cGMP a AMP y GMP, respectivamente. La propia PDE4 abarca cuatro tipos, PDE4A, PDE4B, PDE4C y PDE4D, respectivamente subdivididas en varias isoformas. Según la presente invención, se usan inhibidores específicos de la PDE 4. Se quiere decir todos los tipos e isoformas de la PDE4 y pueden usarse inhibidores específicos para cada tipo de PDE4 según la presente invención. La literatura y las revisiones acerca de la PDE4, sus isoformas subtipo y el efecto de clase inhibidora de inhibidores de la PDE4 pueden encontrarse, por ejemplo, en H. Wang et al. en *Biochem. J.* 408, 193-201 (2007); K. F. Rabe en *Br J Pharmacol.* 163(1), 53-67 (2011); Hatzelmann y Schudt en *JPET* 297, 267-279 (2001).

30 El nuevo efecto terapéutico encontrado para los inhibidores de la PDE4 según la presente invención puede conseguirse de manera fiable como la función de la clase de inhibidores de la PDE4.

35 Los usos terapéuticos previos a los inhibidores de la PDE4 son conocidos y extendidos. Sin embargo, puesto que la familia de la PDE4 de enzimas son las más prevalentes en células inmunitarias y células en el sistema nervioso central, su utilidad terapéutica hasta ahora ha estado limitada esencialmente en enfermedades y trastornos patológicos asociados con la inflamación y trastornos del sistema nervioso, basándose en efectos neuroprotectores y antiinflamatorios. Por consiguiente, los inhibidores de la PDE4 se han investigado como tratamientos para un grupo diverso de diferentes enfermedades, incluyendo trastornos del sistema nervioso central tales como trastorno depresivo mayor (depresión clínica), trastornos de ansiedad, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad de Huntington, autismo y afecciones inflamatorias tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma y artritis reumatoide.

40 Los inhibidores de la PDE4 se han descrito también con relación a enfermedades cardíacas y cardiovasculares, sin embargo, solo en las afecciones y circunstancias relacionadas con la inflamación asociada y correlacionada con la PDE4 clásica. Los ejemplos de dichas terapias relacionadas con la inflamación convencionales de los inhibidores de la PDE4 son, por ejemplo, la Patente Internacional WO2009/067600A y la Patente Internacional WO2004/050624A.

45 En el contexto de dicha propuesta terapéutica clásica, en la Patente Internacional WO2004/105751A se describe además el tratamiento de la hipertrofia cardíaca usando un inhibidor de la PDF4.

50 Los inhibidores de la PDE4 inhiben la degradación de cAMP a AMP. Puesto que cAMP es un segundo mensajero importante en muchos procesos biológicos y actúa mediante transducción de señales intracelulares en muchos organismos diferentes, rutas dependientes del transporte de cAMP, típicamente por activación de proteína cinasas, y están implicadas de ese modo en varios procesos bioquímicos, incluida la regulación del glucógeno, del azúcar y del metabolismo de los lípidos (por ejemplo, activación de lipasas). Entre un gran número de diferentes informes e investigaciones acerca de los posibles efectos metabólicos de los inhibidores de la PDE 4, Lynn y Bornfeldt en *Biochemical and Biophysical Research Communications* 290, 663-669 (2002) informan acerca de los inhibidores de la PDE4 que promueven la expresión de la proteína 1 de casete de unión a ATP (ABCA1) y expulsión de colesterol de células THP-1 y macrófagos.

55 Por la capacidad recientemente encontrada de los inhibidores de la PDE4 para influir de manera beneficiosa en los

perfiles de lipoproteínas y en particular por su capacidad para contrarrestar el desequilibrio de las lipoproteínas en sangre y suero de seres humanos, la presente invención proporciona ahora la posibilidad de tratar la disfunción endotelial y las enfermedades cardiovasculares cuando consecuentemente se correlacionan o se asocian con dislipoproteinemia o desequilibrio de lipoproteínas, en particular lipoproteínas de baja densidad anómalamente altas (LDL) en sangre o suero. De acuerdo con esto, los tratamientos particularmente útiles incluyen, por ejemplo, la arterioesclerosis, el infarto agudo de miocardio, la apoplejía, la arteriopatía periférica, la estenosis vascular, respectivamente independientes de, o no correlacionadas o asociadas con enfermedades o afecciones inflamatorias como patología cardiovascular asociada a la inflamación e hipertrofia cardíaca. Para distinción entre circunstancias asociadas a la dislipoproteinemia o desequilibrio de lipoproteínas y circunstancias asociadas a la inflamación (especialmente en términos de acontecimientos cardiovasculares), se puede hacer referencia a März et al., *Circulation* 110:3068-3074 (2004), que demuestran los diferentes mecanismos bioquímicos y las situaciones subyacentes con respecto a los riesgos cardiovasculares dependiendo de si están implicados el metabolismo de las lipoproteínas o los procesos inflamatorios. Esto es, distintos de tales rutas que se originan de la inflamación y enfermedades o afecciones asociadas y patología cardiovascular asociada a la inflamación, la presente invención permite de manera beneficiosa tratamientos terapéuticos y/o profilácticos de la disfunción endotelial y las enfermedades cardiovasculares caracterizados por diferentes situaciones clínicas, especialmente en circunstancias de niveles anómalamente altos de LDL y especialmente niveles de colesterol LDL y de triglicéridos LDL.

De acuerdo con esto, los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 para uso según la presente invención son particularmente útiles en la profilaxis y/o la terapia para reducir el riesgo cardiovascular y para reducir el riesgo de reinfarcto. Como referencias estándar para dichos riesgos reducidos, las directrices prácticas publicadas de The American College of Cardiology (ACC) y the American Heart Association (AHA) sobre los niveles de colesterol en sangre y en particular de LDL-C pueden referirse a, véase, por ejemplo, K. K. Ray et al. en *European Heart Journal* acceso en exclusiva publicado el 17 de marzo de 2014: «The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011». Teniendo en cuenta TG y LDL-TG en sangre, puede hacerse referencia a März et al., *supra*, en *Circulation* 110:3068-3074 (2004).

Las lipoproteínas, el colesterol y los triglicéridos se analizan normalmente en muestras de suero, pero también pueden valorarse en plasma. Los valores normales para TG están por debajo de 150 mg/dl. Los valores normales para el colesterol están por debajo de 200 mg/dl. En las directrices actuales, el colesterol total se ve como un factor de riesgo para acontecimientos cardiovasculares. Las indicaciones para el tratamiento de la hipercolesterolemia puede depender del valor de LDL-C y otros factores de riesgo cardiovascular.

Las directrices actuales advierten de que la terapia puede iniciarse ya en pacientes con valores de LDL-C tan bajos como 70 mg/dl cuando presentan un riesgo cardiovascular elevado. En el otro lado del espectro se consideran los pacientes con un riesgo cardiovascular bajo para tratamiento cuando los niveles de LDL-C exceden de 190 mg/dl. Los valores diana para LDL-C en terapia para reducir los lípidos están entre 70 mg/dl y 115 mg/dl dependiendo del riesgo cardiovascular.

Teniendo en cuenta LDL-TG como factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares, März et al. (*supra*) discutieron oportunidades relativas aumentadas para enfermedad cardiovascular dependiendo del cuantil de la distribución LDL-TG que apunta hacia una asociación continua entre los niveles de LDL-TG y el riesgo cardiovascular.

Además, y basándose en el hallazgo de una nueva eficacia de los inhibidores de la PDE4, el tratamiento profiláctico y/o terapéutico se asocia con una disminución en el colesterol asociado a LDL (LDL-C) y/o se asocia con una disminución de la proporción de lipoproteínas de baja densidad a lipoproteínas de alta densidad (es decir, disminuyendo la relación LDL/HDL en la sangre, especialmente en el suero de seres humanos).

De manera similar y de nuevo basándose en los hallazgos de la presente invención, el tratamiento de profilaxis y/o terapia se asocia con una disminución en lipoproteínas de baja densidad - triglicéridos (LDL-TG).

Se prefiere que durante el tratamiento (profilaxis y/o terapia) el término «dicha disminución» significa que la respectiva disminución es al menos el 10 %, más preferiblemente al menos el 20 %. Nuestras observaciones indican que los inhibidores de la PDE4 redujeron el LDL-C hasta 45 mg/dl (30 %). El efecto sobre LDL-TG es más pronunciado ya que la LDL-TG se redujo hasta 29 mg/dl (60 %) en nuestras observaciones. Optimizando se puede conseguir más.

Los compuestos activos de la clase de inhibidores específicos de la PDE4 (es decir, con la función de inhibir la fosfodiesterasa 4 específicamente) se usan de acuerdo con la presente invención. Estos incluyen, sin limitación, inhibidores específicos de la PDE4 seleccionados del grupo que consiste en: 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3, 5-dicloropirid-4-il)-benzamida (roflumilast) así como roflumilast-N-óxido, apremilast, piclamilast, ácido cis-4-ciano-4-[3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (cilomilast), AN2728 (crisaborol), oglemilast, revamilast, E6005, ronomilast, rolipram; y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados. Se prefiere que el roflumilast tenga la ventaja de estar aprobado por las autoridades sanitarias. Los ejemplos de los inhibidores de la PDE4 enumerados anteriormente y su síntesis se describen, por ejemplo, en las Patentes Internacionales WO2004/103407A, WO02/064584, WO95/01338, W092/12961, W093/19749, WO95/00516, WO96/11690, WO98/09946, WO98/09946, WO97/23457, WO00/26208, las Patentes Europeas EP0435811, EP0731099, y

EP0389282, y en referencias de la literatura representativas incluidas, por ejemplo, las de Wang et al. (2007) y Rabe (2011), *supra*.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica para los usos terapéuticos ya descritos, en donde en la composición el inhibidor de la PDE4 está contenido junto con un excipiente, un portador, un diluyente y/o un aditivo (ingredientes inactivos) farmacéuticamente aceptables. La composición puede formularse en una administración y forma farmacéutica adecuadas, por ejemplo como un sólido, un semisólido, gelatina, un líquido, una suspensión, un polvo, un comprimido, una píldora, una cápsula, una forma farmacéutica de liberación prolongada y similar. Además, la administración y la forma farmacéutica pueden ser, por ejemplo, orales, parenterales, transdérmicas, nasales, para inyección o para inhalación. Los ejemplos de ingredientes inactivos adecuados y formas de administración adecuadas se proporcionan en las publicaciones de Patente Internacional y de Patente Europea relacionadas con el inhibidor de la PDE4 ya mencionado.

El inhibidor de la PDE4, solo o cuando esté presente en la composición farmacéutica ya mencionada, se usa en una cantidad adecuada eficaz para la profilaxis y/o la terapia de las enfermedades ya mencionadas. Por ejemplo, una cantidad o una dosis adecuadas de un inhibidor de la PDE4 es al menos 0.0001 mg/kg, por ejemplo de 0.0001 mg/kg a 1000 mg/kg, preferiblemente de 0.01 mg/kg a 100 mg/kg y en particular de 0.1 mg/kg a 20 mg/kg en peso del paciente tratado. Las dosis pueden administrarse por separado o de manera repetida, de manera local o sistémica, una vez o varias veces al día o a la semana o - especialmente de medicamento de liberación lenta o de formulaciones de liberación lenta - opcionalmente también a una frecuencia menor. También puede ser útil aplicar una pauta posológica dependiente del tiempo, comenzando con una primera dosis unitaria, por ejemplo una dosis diaria de 50 mg-100 mg, preferiblemente 250 mg-750 mg, y después de unas semanas de, por ejemplo, una segunda dosis unitaria diferente de la primera dosis unitaria, siendo, por ejemplo, dos veces tan alta como la primera dosis unitaria. La dosis y la pauta posológica dependiente del tiempo pueden seguirse y controlarse mediante perfiles de lipoproteínas y niveles de lipoproteínas, y asociarse con las mediciones de los mencionados perfiles y niveles de lipoproteínas, en particular los niveles de LDL y HDL, respectivamente sus fracciones, en particular colesterol-LDL y triglicéridos-LDL, respectivamente solos o en asociación.

En un aspecto más de la presente invención, el inhibidor de la PDE4 se combina con otro compuesto activo contra las siguientes, o reduciendo el riesgo de las siguientes: dislipidemia, desequilibrio de lipoproteínas, disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares, arterioesclerosis, hipertensión y apoplejía. Los ejemplos de esos otros compuestos activos pueden seleccionarse, por ejemplo, del grupo de las estatinas. Puesto que, como se describió anteriormente, el mecanismo y la propuesta de tratar la disfunción endotelial y las enfermedades cardiovasculares según la presente invención usando inhibidores de la PDE4 - estando correlacionados o asociados con la dislipoproteinemia, el desequilibrio de lipoproteínas y en particular la hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia - es distinto de otros factores de riesgo y otras etiologías y causas de enfermedad cardiovascular y disfunción endotelial, en particular distinta de las afecciones asociadas a la inflamación, es evidente que los efectos combinatorios puedan conseguirse proporcionando de ese modo terapias mejoradas completas de disfunciones endoteliales y enfermedades cardiovasculares. De acuerdo con esto, la presente invención, por ejemplo, proporciona además un medicamento asociado útil, en donde un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 y un inhibidor de HMGCoA, preferiblemente seleccionados del grupo de las estatinas, se combinan para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, arterioesclerosis, hipertensión, dislipoproteinemia o para reducir el riesgo de una cualquiera de estas enfermedades. La asociación puede materializarse en formas farmacéuticas separadas o en formas farmacéuticas comunes y puede administrarse cambiada de manera concurrente o de manera temporal según un régimen de dosis y tiempo deseable.

La presente invención se describe además por referencia a ejemplos representativos y no limitantes en lo que sigue.

Ejemplos

En un ensayo clínico, se trataron cinco pacientes con dosis diarias de un inhibidor de la PDE4. Como compuesto ejemplar y representativo, se usó el roflumilast como inhibidor específico de la PDE4. Se midieron los perfiles de lipoproteínas al comienzo de la terapia (tiempo T0), cuatro semanas después del comienzo (T1) y ocho semanas después del comienzo (T2). El tratamiento se monitoreó además después. En una realización, se administró por vía oral una primera dosis unitaria (500 mg) cada dos días durante un periodo de cuatro semanas y con posterioridad la dosis se aumentó a una unidad de 500 mg al día hasta un tiempo de 8 semanas.

Por el análisis y la medida de los perfiles de lipoproteínas y, así, las concentraciones relativas y los niveles de fracciones de lipoproteínas y las cantidades de colesterol y triglicéridos por lipoproteína, se extrajeron 10 ml de sangre venosa en los instantes de tiempo indicados. Los perfiles y las fracciones de lipoproteínas se determinaron usando la separación por densidad mediante ultracentrifugación y posterior determinación de los componentes de las lipoproteínas (Baumstark et al., *Biochem. Biophys. Acta* - Protein Structure and Molecular Enzymology 1037, 48-57 (1990); Frey et al., *Eur. J. Appl. Physiol.* 60, 441-444 (1990)). Los componentes y los parámetros determinados incluyen: proporciones de colesterol y triglicéridos de HDL y LDL, y de subfracciones LDL-1 a LDL-6, y HDL-2a-2b y -3. El análisis estadístico de los resultados se llevó a cabo por SPSS 23.0.

Los cambios, en cantidades absolutas de mg/dl, de las proporciones de colesterol de las fracciones de lipoproteínas en los instantes T1 y T2 comparado con T0 se muestran en la figura 1.

Además, los cambios absolutos, en mg/dl, de las proporciones de triglicéridos de las fracciones de lipoproteínas en los instantes T1 y T2 comparado con T0 se muestran en la figura 2.

Los cambios individuales de LDL-T y LDL-TG en la sangre de los pacientes se muestran en las figuras 4 y 5.

5 Como se muestra en las figuras, se observó una reducción sustancial de ciertas subfracciones de lipoproteínas, en particular una reducción notable de LDL-C por aproximadamente 30 mg/dl. También se redujo sustancialmente LDL-TG. La reducción de LDL-C y LDL-TG se mantienen durante periodos de tiempo más largos, especialmente tras 12 semanas (no mostrado).

10 De acuerdo con esto, se demuestra que, independientemente de los efectos sobre la inflamación sistémica, el inhibidor específico de la PDE4 puede mejorar con eficacia los conceptos terapéuticos tales como la reducción de riesgos cardiovasculares, por una reducción de factores de riesgo cardiovascular independientes, en particular por la reducción por LDL-C. Independientemente además de LDL-C, también es posible una reducción de LDL-TG, como influencia beneficiosa independiente adicional sobre el riesgo cardiovascular y como indicaciones de situaciones beneficiosas terapéuticas adicionales. También se observaron ligeras reducciones de HDL-C y HDL-TG.

15 De acuerdo con esto, se ha demostrado que los inhibidores específicos de la PDE4 presentan una influencia beneficiosa sobre el perfil de lipoproteínas sistémico en sangre y suero humanos, en particular mejorando la relación LDL a HDL, y en particular reduciendo de manera destacable el LDL-C y el HDL-C, pero independientemente también el LDL-TG. De acuerdo con esto, el uso de inhibidores específicos de la PDE4 puede ayudar a reducir los riesgos cardiovasculares y además pueden establecer tratamientos eficaces en trastornos relacionados con las lipoproteínas sistémicas tales como dislipoproteinemia y enfermedades correlacionadas/asociadas con dislipoproteinemia, 20 desequilibrio de lipoproteínas o trastornos relacionados.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Inhibidor específico de la fosfodiesterasa 4 (PDE 4) para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la dislipoproteinemia, en donde el inhibidor específico de la PDE 4 disminuye el colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y/o a los triglicéridos asociados a las lipoproteínas de baja densidad (LDL-TG); y/o la relación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) a lipoproteínas de alta densidad (HDL), respectivamente, en sangre o suero humanos.
- 10 2. Inhibidor específico de la fosfodiesterasa 4 para uso según la reivindicación 1, en donde la dislipoproteinemia se asocia con cualquiera de las siguientes enfermedades: disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares, en particular arterioesclerosis, infarto agudo de miocardio, apoplejía, arteriopatía periférica y estenosis vascular o reestenosis.
3. Inhibidor específico de la fosfodiesterasa 4 para uso según la reivindicación 1 o 2, en la profilaxis y/o la terapia para reducir el riesgo cardiovascular o para reducir el riesgo de reinfarto.
- 15 4. Inhibidor específico de la fosfodiesterasa 4 para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la profilaxis y/o la terapia no están correlacionados o asociados con enfermedades o afecciones originadas por la inflamación y asociadas a la inflamación, en particular no están correlacionadas o asociadas con patología cardiovascular asociada a la inflamación.
- 20 5. Inhibidor específico de la fosfodiesterasa 4 para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el inhibidor específico de la PDE4 se selecciona del grupo que consiste en: 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3, 5-dicloropirid-4-il)-benzamida (roflumilast) así como roflumilast-N-óxido, apremilast, piclamilast, ácido cis-4-ciano-4-[3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (cilomilast), AN2728 (crisaborol), oglemilast, revamilast, E6005, ronamilast, rolipram; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 25 6. Inhibidor específico de la fosfodiesterasa 4 para uso según la reivindicación 4, en donde durante la profilaxis y/o la terapia dicha disminución es al menos el 10 %.
7. Inhibidor específico de la fosfodiesterasa 4 para uso según la reivindicación 4, en donde durante la profilaxis y/o la terapia dicha disminución es al menos el 20 %.
8. Inhibidor específico de la fosfodiesterasa 4 para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la dosis única del inhibidor de la PDE4 en la administración oral es de 0.01 mg a 10 mg de inhibidor de la PDE 4 por kilo de peso corporal.
- 30 9. Inhibidor específico de la fosfodiesterasa 4 para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la dosis única del inhibidor de la PDE4 en la administración oral es de 0.1 mg a 1.5 mg de inhibidor de la PDE 4 por kilo de peso corporal.
10. Inhibidor específico de la fosfodiesterasa 4 para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, junto con otro compuesto activo contra enfermedades cardiovasculares, arterioesclerosis, hipertensión, dislipoproteinemia.
- 35 11. Un inhibidor específico de la fosfodiesterasa 4 para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, junto con un inhibidor de HMGCóA, en donde el uso es para tratamiento de enfermedades cardiovasculares, arterioesclerosis, hipertensión, dislipoproteinemia o para reducir el riesgo de una cualquiera de estas enfermedades.
- 40 12. Inhibidor específico de la fosfodiesterasa 4 para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el inhibidor específico de la PDE4 está contenido en una composición farmacéutica con un excipiente, un portador, un diluyente o un aditivo farmacéuticamente aceptables.

Fig. 1

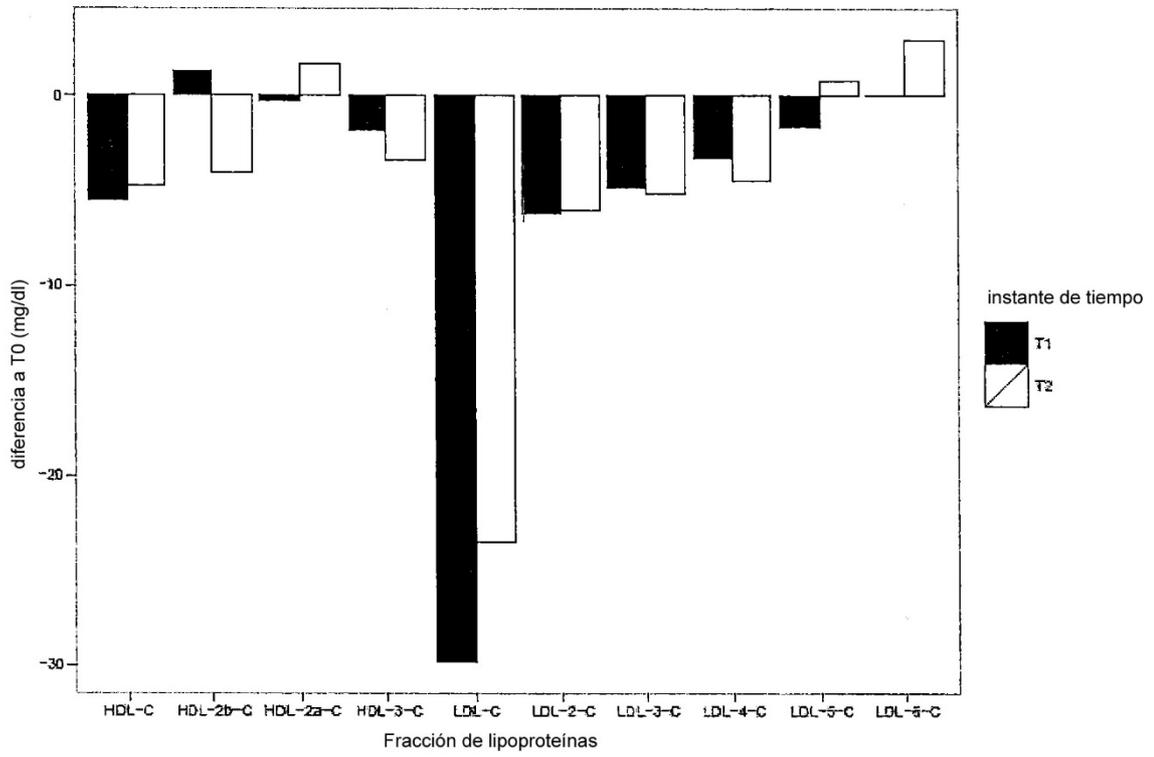


Fig. 2

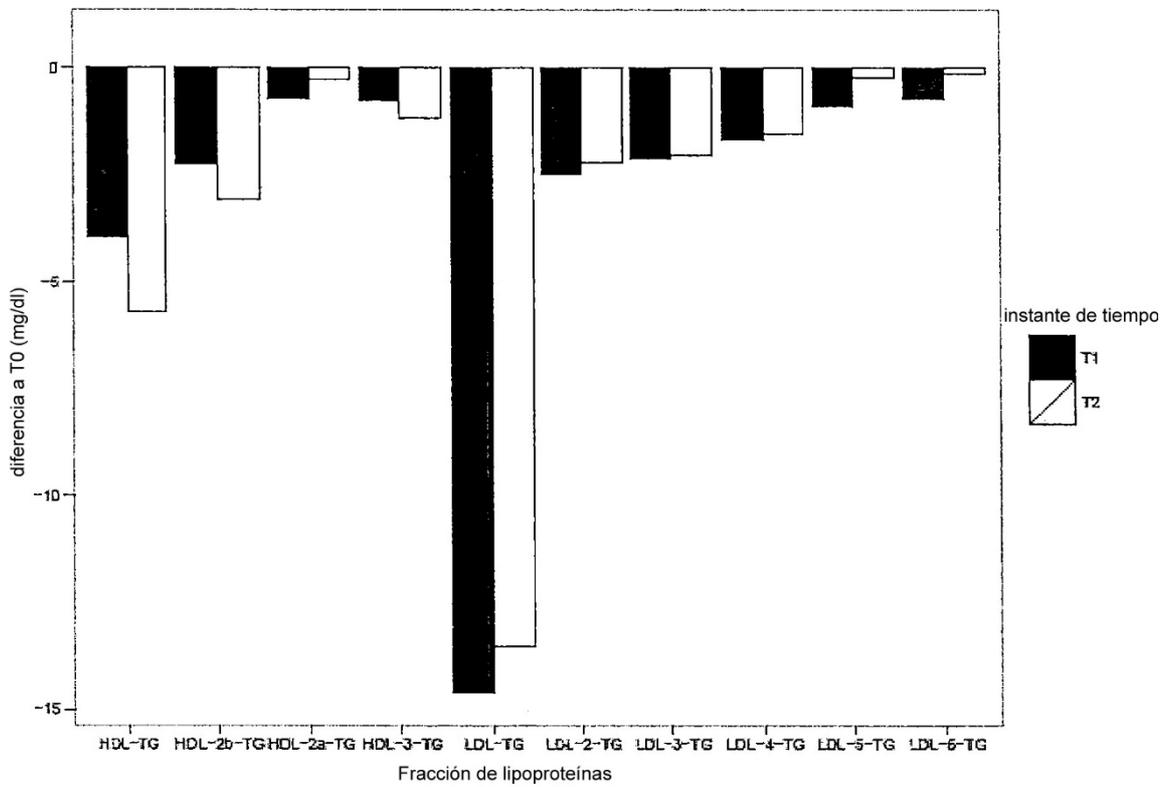


Fig. 3

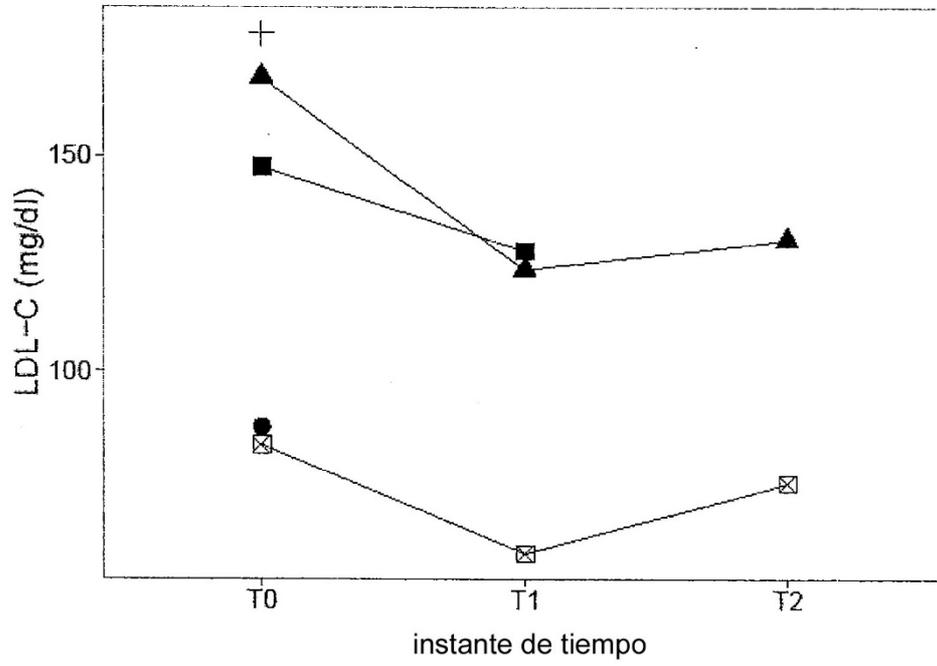


Fig. 4

