

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2004.03.17	(73) Titular(es): JAPAN TOBACCO INC. 2-1, TORANOMON 2-CHOME, MINATO-KU TOKYO 105-8422 JP
(30) Prioridade(s): 2003.03.17 US 455293 P 2003.04.04 US 460521 P 2003.06.10 US 477202 P 2003.08.08 US 493649 P	(72) Inventor(es): YOSHIFUMI UEMOTO JP
(43) Data de publicação do pedido: 2005.12.14	(74) Mandatário: ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA PT
(45) Data e BPI da concessão: 2011.11.23 025/2012	

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE INIBIDORES DE CETP**

(57) Resumo:

INVENÇÃO PROPORCIONA COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO UM INIBIDOR DE PROTEÍNA DE TRANSFERÊNCIA DE ÉSTER DE COLESTERILO (CETP) E UM ADITIVO DE MELHORAMENTO DE CONCENTRAÇÃO INSOLÚVEL EM ÁGUA, QUE ASENTAM BIODISPONIBILIDADE MELHORADA. A INVENÇÃO TAMBÉM PROPORCIONA MÉTODOS DE TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS CARDIOVASCULARES, COMPREENDENDO A ADMINISTRAÇÃO DAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO UM INIBIDOR DE CETP.

DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE INIBIDORES DE CETP"

Esta invenção refere-se a composições e métodos para o tratamento ou profilaxia de distúrbios cardiovasculares compreendendo inibidores de CETP.

Os estados hiperlipidémicos, associados a concentrações elevadas de colesterol total e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), são factores de risco importantes para a doença coronária cardíaca e, em particular, aterosclerose. Adicionalmente, numerosos estudos demonstraram que uma baixa concentração plasmática de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) é um poderoso factor de risco para o desenvolvimento de aterosclerose.

A proteína de transferência de éster de colesterol (CETP) é uma proteína plasmática que facilita o movimento de ésteres de colesterol e triglicéridos entre diversas lipoproteínas no sangue. O movimento de éster de colesterol de HDL para LDL por CETP, tem o efeito de diminuição do colesterol HDL e aumento do colesterol LDL. Demonstrou-se que a inibição da actividade de CETP por inibidores de CETP eficazmente modifica as razões HDL/LDL plasmáticas, através da elevação de colesterol HDL plasmático e diminuição de colesterol LDL plasmático.

Para serem eficazes, os inibidores de CETP devem ser absorvidos para o sangue. O doseamento oral de inibidores de CETP é preferido, porque, para serem eficazes, esses inibidores

de CETP devem ser tomados numa base regular, tal como diariamente. Os inibidores de CETP, particularmente os que têm elevada actividade de ligação são, em geral, hidrófobos, têm solubilidade aquosa extremamente baixa e têm biodisponibilidade oral baixa, quando doseados de modo convencional. Esses compostos têm-se revelado, em geral, difíceis de formular para administração oral, de modo a que sejam alcançadas elevadas biodisponibilidades.

O Pedido de Patente Internacional WO 02/11710 reconhece este problema de baixa biodisponibilidade e tenta resolver esse problema através da formulação de uma composição compreendendo uma dispersão sólida de um inibidor de CETP numa forma amorfa e um polímero solúvel em água que aumenta a concentração do inibidor de CETP no ambiente de utilização. Contudo, por muitos inibidores de CETP que hajam na forma cristalina, existe uma necessidade contínua para composições melhoradas de inibidores de CETP cristalinos.

Por conseguinte, permanece uma necessidade para composições farmacêuticas compreendendo inibidores de CETP na forma cristalina que resultem em biodisponibilidade aumentada dos inibidores de CETP no ambiente de utilização. A invenção proporciona essa composição farmacêutica e métodos de tratamento de distúrbios cardiovasculares, utilizando as composições farmacêuticas. Estas e outras vantagens da invenção, assim como características inventivas adicionais, serão evidentes a partir da descrição da invenção aqui proporcionada.

A invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo o inibidor de proteína de transferência de éster de colessterilo 2-metilpropanotioato de

S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclo-hexil]carbonil]amino)fenilo] e crosopovidona como um aditivo de melhoramento de concentração insolúvel em água.

A invenção também proporciona a utilização desta composição para tratamento ou prevenção de um distúrbio cardiovascular num mamífero, através da administração, a um mamífero a necessitar desse tratamento, de uma quantidade terapeuticamente eficaz da composição farmacêutica proporcionada pela invenção.

A Figura 1 é uma representação gráfica linear da média geométrica das concentrações plasmáticas (µg/mL) da forma activa de 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclo-hexil]carbonil]amino)fenilo], ao longo de 36 horas, em doentes masculinos Caucasianos, a quem foram oralmente administrados 900 mg de 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclo-hexil]carbonil]amino)fenilo], com alimento ou sem alimento.

A Figura 2 é uma representação gráfica semilogarítmica da média geométrica das concentrações plasmáticas (µg/mL) da forma activa de 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclo-hexil]carbonil]amino)fenilo], ao longo de 36 horas, em doentes masculinos Caucasianos, a quem foram oralmente administrados 900 mg de 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclo-hexil]carbonil]amino)fenilo], com alimento ou sem alimento.

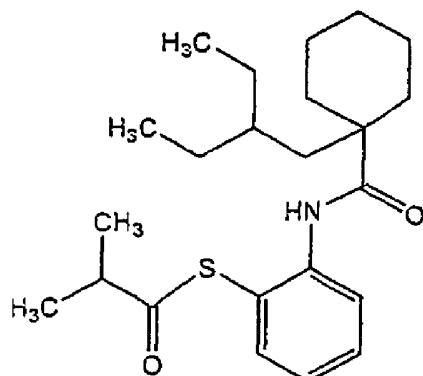
A Figura 3 é a representação gráfica das alterações médias da linha de base (pré-dose) na actividade de CETP, ao longo de 24 horas, em doentes masculinos Caucasianos, a quem foram oralmente administrados 900 mg de

2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclo-hexil]carbonil]amino)fenilo], com alimento ou sem alimento. A Figura 4 é uma representação gráfica de actividades médias de CETP e concentrações plasmáticas médias da forma activa de 2-metilpropanotioato de S'-[2-([1-(2-etilbutil)ciclo-hexil]carbonil]amino)fenilo], ao longo de 24 horas, em doentes masculinos Caucasianos, a seguir à administração oral de 900 mg de 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclo-hexil]carbonil]amino)fenilo] com alimento.

A Figura 5 é uma representação gráfica de actividades médias de CETP e concentrações plasmáticas médias da forma activa de 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclo-hexil]carbonil]amino)fenilo], ao longo de 24 horas, em doentes masculinos Caucasianos, a seguir à administração oral de 900 mg de 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclo-hexil]carbonil]amino)fenilo] sem alimento.

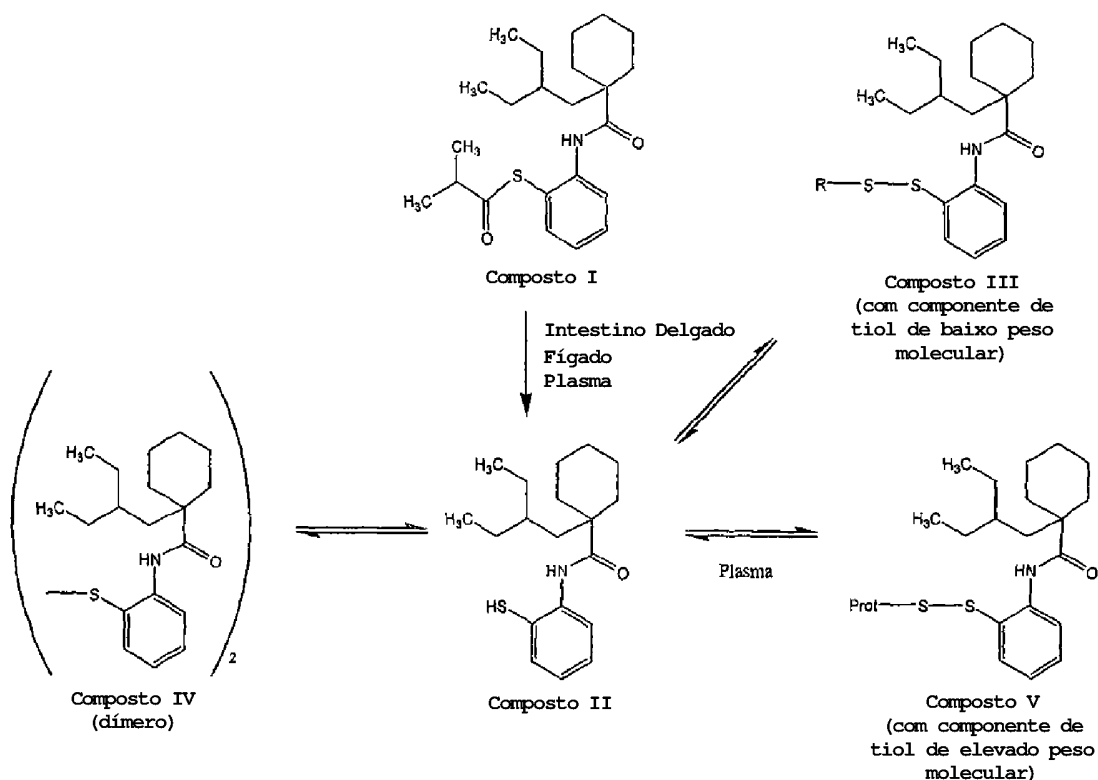
O inibidor de CETP é o 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclo-hexil]carbonil]amino)fenilo] (que também é conhecido como ácido propanotiólico, 2-metil-, éster de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclo-hexil]carbonil]amino)fenilo]; 2-metilpropanotioato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclo-hexanocarbonilamino]fenilo] ou JTT-705) (aqui referido como Composto I). O Composto I tem a seguinte fórmula estrutural:

Composto I



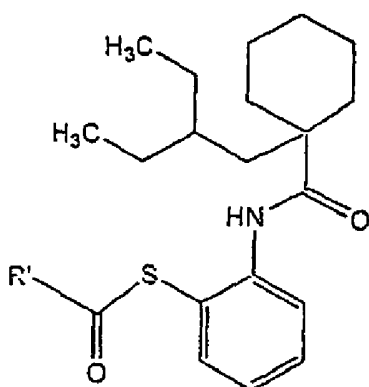
Demonstrou-se que o 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclo-hexil]carbonil]amino]fenilo] é um inibidor da actividade de CETP em humanos (de Grooth *et al.*, *Circulation*, 105, 2159-2165 (2002)) e coelhos (Shinkai *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43, 3566-3572 (2000); Kobayashi *et al.*, *Atherosclerosis*, 162, 131-135 (2002) e Okamoto *et al.*, *Nature*, 406(13), 203-207 (2000)). Demonstrou-se que o 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclo-hexil]carbonil]amino]fenilo] aumenta o colesterol HDL plasmático em humanos (de Grooth *et al.*, *supra*) e em coelhos (Shinkai *et al.*, *supra*; Kobayashi *et al.*, *supra*; Okamoto *et al.*, *supra*). Além disso, demonstrou-se que o 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclo-hexil]carbonil]amino]fenilo] diminui o colesterol LDL em humanos (de Grooth *et al.*, *supra*) e coelhos (Okamoto *et al.*, *supra*). Adicionalmente, o 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclo-hexil]carbonil]amino]fenilo] inibe a progressão da aterosclerose em coelhos (Okamoto *et al.*, *supra*). O 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclo-hexil]carbonil]amino]fenilo], assim como métodos de preparação e utilização do composto, são descritos na Patente U.S. 6426365.

Embora não se deseje a vinculação a qualquer teoria particular, é admitida a hipótese de que dentro do corpo de um doente, o Composto I seja hidrolisado no plasma, no fígado e/ou no intestino delgado para formar o tiol de *S*-[2([1-(2-etilbutil)ciclo-hexil]carbonil]amino)fenilo] (aqui referido como Composto II). Sabe-se que componentes de tiol de baixo peso molecular (*i. e.*, R-SH), tais como cisteína e glutathione e componentes de tiol de elevado peso molecular (*i. e.*, Prot-SH), tais como péptidos e proteínas (*e. g.*, enzimas e membranas celulares), existem no corpo como dissulfuretos mistos, contendo uma ligação de dissulfureto oxidada (ligação S-S) entre, ou dentro, da molécula (ver, *e. g.*, Shimade *et al.*, *J. Chromatogr. B*, 659, 227 (1994)). Por conseguinte, é admitida a hipótese de que no corpo de um doente, o Composto II esteja conjugado com tióis de peso molecular baixo ou elevado, para produzir dissulfuretos mistos ou para produzir dímeros do Composto II. Visto que estas formas estão num equilíbrio de oxidação-redução entre si, por meio do Composto II, todas estas formas, assim como o Composto II, são colectivamente, mas não exclusivamente, consideradas e referidas a seguir como a forma activa do Composto I. O esquema seguinte representa a hipótese descrita acima.



Embora a administração do Composto I seja uma forma de realização particularmente preferida da invenção, a invenção também contempla a administração de outros compostos que produzirão a forma activa do Composto I, *i. e.*, outros profármacos da forma activa do Composto I. Esses profármacos, por exemplo, podem ser compostos que têm diferentes grupos mercapto-protectores, mas que ainda resultam na formação da forma activa do Composto I (*e. g.*, Composto II) no corpo de um doente (*i. e.*, *in vivo*). O termo "grupos mercapto-protectores" refere-se a grupos mercapto-protectores geralmente utilizados (*e. g.*, como descritos em Wolman, *The Chemistry of the Thiol Group*, D. Patai, Ed., Wiley-Interscience, Nova Iorque, 1974). Quaisquer resíduos orgânicos que possam ser dissociados *in vivo* podem ser utilizados sem particular restrição. Os exemplos de grupos mercapto-protectores particularmente adequados são

descritos na Patente U.S. 6426365. A invenção contempla, adicionalmente, a administração do Composto I' (em que R' significa um resíduo orgânico que não um grupo isopropilo), de forma a produzir a forma activa do Composto I.



Composto I'

Adicionalmente, os Compostos III, IV e V (em que R significa um resíduo orgânico e Prot significa um péptido ou proteína), que se considera estarem em equilíbrio com o Composto II *in vivo* podem, de modo semelhante, ser directamente administrados ao doente.

O inibidor de CETP pode estar em qualquer forma adequada (e. g., como um sólido ou um líquido, na forma cristalina ou amorfa ou qualquer sua combinação). Numa forma de realização preferida, o inibidor de CETP é um sólido na forma cristalina ou amorfa. O termo "amorfo" significa um estado não cristalino. O termo "sua combinação", como aplicado aos estados amorfo ou cristalino do inibidor de CETP, refere-se a uma mistura das formas amorfa e cristalina do inibidor de CETP. Uma porção importante do inibidor de CETP pode estar na forma amorfa ou

cristalina. Como aqui utilizado, o termo “uma porção importante” do inibidor de CETP significa mais de 50% do inibidor de CETP na composição. Por exemplo, uma porção importante do inibidor de CETP na composição pode estar na forma cristalina. Alternativamente, o inibidor de CETP na composição pode ser “substancialmente amorfo” (*i. e.*, a quantidade do inibidor de CETP na forma cristalina não excede cerca de 10%) ou “substancialmente cristalino” (*i. e.*, a quantidade do inibidor de CETP na forma amorfa não excede cerca de 10%). De um modo preferido, o inibidor de CETP é, pelo menos, cerca de 50% (*e. g.*, pelo menos, cerca de 55% pelo menos, cerca de 60% pelo menos, cerca de 65% pelo menos, cerca de 70% pelo menos, cerca de 75% pelo menos, cerca de 80% pelo menos, cerca de 85% pelo menos, cerca de 90% pelo menos, cerca de 95% ou na realidade cerca de 100%) cristalino. A quantidade de inibidor de CETP cristalino pode ser medida por difracção de raios X de pós, análise de Microscopia Electrónica de Varrimento (SEM), calorimetria diferencial de varrimento (DSC) ou qualquer outra medição quantitativa padrão.

Um número substancial de inibidor de CETP tem uma solubilidade aquosa baixa, uma biodisponibilidade baixa e/ou uma taxa de absorção lenta, de modo a que seja desejável aumentar a sua concentração num ambiente aquoso de utilização. Como aqui utilizado, o termo “biodisponibilidade”, em geral, significa a taxa e extensão com que o ingrediente activo, ou sua forma activa, é absorvido de um produto farmacológico e se torna disponível no local de acção. Ver o *U.S. Code of Federal Regulations*, Título 21, Parte 320.1 (ed. 2001). Para formas de dosagens orais, a biodisponibilidade refere-se aos processos pelos quais o ingrediente activo é libertado da forma de dosagem oral, *e. g.*, um comprimido, convertido na forma activa (se o

ingrediente activo não for já a forma activa) e deslocado para o sítio de acção, e. g., absorvido para dentro da circulação sistémica.

A distribuição oral de muitos inibidores de CETP é, frequentemente, difícil porque a solubilidade aquosa dos inibidores de CETP é extremamente baixa (*i. e.*, o inibidor de CETP é substancialmente insolúvel em água). Os termos “solubilidade aquosa extremamente baixa” e “substancialmente insolúvel em água” significam que o inibidor de CETP tem uma solubilidade aquosa máxima inferior a cerca de 10 µg/mL (*e. g.*, inferior a cerca de 5 µg/mL, inferior a cerca de 2 µg/mL, inferior a cerca de 1 µg/mL, inferior a cerca de 0,5 µg/mL, inferior a cerca de 0,1 µg/mL, inferior a cerca de 50 ng/mL, inferior a cerca de 20 ng/mL ou inferior a cerca de 10 ng/mL), a qualquer pH fisiologicamente relevante (*e. g.*, pH 1-8) e a cerca de 22 °C. Por exemplo, a solubilidade do Composto I em água é inferior a cerca de 0,0001 mg/mL. Essas solubilidades baixas são uma consequência directa das características estruturais particulares das espécies que se ligam a CETP e, deste modo, actuam como inibidores de CETP. Esta solubilidade baixa é, principalmente, devida à natureza hidrófoba dos inibidores de CETP.

Deste modo, a natureza hidrófoba e insolúvel dos inibidores de CETP coloca um desafio particular para a distribuição oral. Alcançar níveis de fármaco terapêutico no sangue por doseamento oral de quantidades práticas de fármaco requer, em geral, um grande melhoramento nas concentrações de fármacos no fluido gastrointestinal e um grande melhoramento resultante em biodisponibilidade. Adicionalmente, os inibidores de CETP podem ter uma razão dose/solubilidade muito elevada. Solubilidade

extremamente baixa, frequentemente, conduz a absorção pobre ou lenta do fármaco a partir do fluido do aparelho gastrointestinal, quando o fármaco é doseado oralmente num modo convencional. Para fármacos de solubilidade extremamente baixa, a absorção pobre torna-se, em geral, progressivamente mais difícil à medida que a dose (massa de fármaco administrado oralmente) aumenta.

Os inibidores de CETP são caracterizados por um ponto de fusão baixo. Os inibidores de CETP têm, de um modo preferido, um ponto de fusão de cerca de 150 °C ou inferior (e. g., cerca de 140 °C ou inferior, cerca de 130 °C ou inferior, cerca de 120 °C ou inferior, cerca de 110 °C ou inferior, cerca de 100 °C ou inferior, cerca de 90 °C ou inferior, cerca de 80 °C ou inferior ou cerca de 70 °C ou inferior. Por exemplo, o Composto I tem um ponto de fusão de cerca de 63-65 °C.

Como uma consequência de uma ou mais destas propriedades, os inibidores de CETP têm tipicamente biodisponibilidades absolutas muito baixas. Especificamente, a biodisponibilidade absoluta de inibidores de CETP, quando doseados oralmente no seu estado não disperso, é inferior a cerca de 10% (e. g., inferior a cerca de 9% inferior a cerca de 8% inferior a cerca de 7% ou inferior a cerca de 6%) e, mais frequentemente, inferior a cerca de 5% (e. g., inferior a cerca de 4% inferior a cerca de 3% inferior a cerca de 2% ou inferior a cerca de 1%).

Para superar as biodisponibilidades absolutas muito baixas associadas a inibidores de CETP, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de CETP, como definido acima e um aditivo de melhoramento de concentração insolúvel em água, em que o aditivo de melhoramento de

concentração insolúvel em água é a crospovidona (*i. e.*, um homopolímero sintético de N-vinil-2-pirrolidona reticulada). De um modo vantajoso, verificou-se que a inclusão do aditivo de melhoramento de concentração insolúvel em água melhora dramaticamente a biodisponibilidade do inibidor de CETP.

Por aditivo “insolúvel em água” significa-se que o aditivo tem uma solubilidade aquosa máxima inferior a cerca de 10 µg/mL, a qualquer pH fisiologicamente relevante (*e. g.*, pH 1-8) e a cerca de 22 °C. Por “aditivo(s) de melhoramento de concentração” significa-se que o aditivo melhora a biodisponibilidade do inibidor de CETP, em relação à administração do inibidor de CETP na ausência do aditivo(s) de melhoramento de concentração. Por exemplo, a presença de um aditivo na composição farmacêutica melhora, de um modo preferido, a concentração do inibidor de CETP (ou sua forma activa) no ambiente aquoso de utilização (*e. g.*, plasma, especialmente de um humano), quando comparada com a administração do inibidor de CETP na ausência do aditivo. Deste modo, o aditivo pode ser considerado um “aditivo de melhoramento de concentração” ou, quando esse aditivo é um polímero, um “polímero de melhoramento de concentração”.

A composição farmacêutica compreendendo um inibidor de CETP e um aditivo de melhoramento de concentração insolúvel em água, é capaz de alcançar concentrações máximas específicas e áreas sob a curva de concentração-tempo (AUC), desde o tempo zero até à última concentração quantificável ($0-t_z$) e/ou desde o tempo zero até infinito ($0-\infty$), da forma activa do inibidor de CETP (*e. g.*, a forma activa do Composto I) no ambiente de utilização (tipicamente plasma, especialmente de um humano), como discutido adicionalmente na descrição dos métodos de utilização das composições farmacêuticas.

A quantidade de aditivo de melhoramento de concentração insolúvel em água, em relação à quantidade de inibidor de CETP presente na composição Farmacêutica, depende do inibidor de CETP e aditivo de melhoramento de concentração. A razão em peso de inibidor de CETP para aditivo pode ser desde cerca de 1:100 a cerca de 10:1 (e. g., cerca de 1:50, cerca de 1:25, cerca de 1:10, cerca de 1:5, cerca de 1:4; cerca de 1:3, cerca de 1:2, cerca de 1:1, cerca de 2:1, cerca de 3:1, cerca de 4:1, cerca de 5:1, cerca de 6:1, cerca de 7:1, cerca de 8:1, cerca de 9:1 ou suas gamas). De um modo preferido, a razão em peso de inibidor de CETP para aditivo é cerca de 2:1 a cerca de 9:1, de um modo mais preferido, cerca de 2:1 a cerca de 4:1. A razão de inibidor de CETP para aditivo que produz resultados óptimos varia de inibidor de CETP para inibidor de CETP e é mais bem determinada em testes de dissolução *in vitro* e/ou em testes de biodisponibilidade *in vivo*.

A crospovidona pode estar presente na composição farmacêutica em qualquer quantidade adequada, desejavelmente dentro da gama de cerca de 30% a cerca de 100% (e. g., cerca de 40% cerca de 50% cerca de 60% cerca de 70% cerca de 80% cerca de 90% ou suas gamas) em peso, do inibidor de CETP (e. g., Composto I). Numa forma de realização preferida da presente invenção, a razão em peso de inibidor de CETP para crospovidona pode ser desde cerca de 1:1 a cerca de 3.3:1, de um modo mais preferido, cerca de 2:1 a cerca de 3:1. A quantidade de crospovidona na composição farmacêutica é importante para a desagregação e dissolução da forma de dosagem (e. g., comprimido). Por exemplo, quando a composição farmacêutica compreende menos de cerca de 30% (e. g., menos de cerca de 25% menos de cerca de 20% menos de cerca de 15% menos de cerca de 10% ou menos de cerca de 5%) do

inibidor de CETP, em peso, o tempo de desagregação do comprimido é retardado e a quantidade dissolvida resultante do inibidor de CETP é diminuída. O tempo de desagregação e quantidade de dissolução resultante estão estreitamente relacionados com a quantidade absorvível do inibidor de CETP no aparelho gastrointestinal, que afecta o nível de eficácia da composição farmacêutica.

A composição farmacêutica compreendendo um inibidor de CETP e um aditivo de melhoramento de concentração insolúvel em água (crospovidona) também pode compreender um ou mais aditivos farmacologicamente aceitáveis, tais como veículos ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis e, opcionalmente, outros agentes (e. g., inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A redutase) e/ou componentes terapêuticos. Por exemplo, o CETP inibe ou pode ser utilizado juntamente com veículos, excipientes, diluentes, agentes de extensão, desintegrantes, estabilizantes, conservantes, tampões, emulsionantes, aromatizantes, corantes, adoçantes, agentes de aumento de viscosidade, agentes de melhoramento de aroma, solubilizantes farmacologicamente aceitáveis conhecidos e outros aditivos. Estes aditivos devem ser aceitáveis, no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes e não prejudiciais para o seu receptor. Os exemplos de aditivos para administração oral incluem amido de milho, lactose, estearato de magnésio, talco, celulose microcristalina, ácido esteárico, povidona, fosfato de cálcio dibásico, glicolato sódico de amido, hidroxipropilcelulose (e. g., hidroxipropilcelulose de substituição baixa), hidroxipropilmetilcelulose (e. g., hidroxipropilmetilcelulose 2910) e laurilssulfato de sódio.

A composição farmacêutica é, de um modo desejável, na forma de uma mistura, de um modo preferido, uma mistura sólida, que é preparada através da mistura mecânica do inibidor de CETP e aditivo de melhoramento de concentração insolúvel em água, assim como aditivos farmacologicamente aceitáveis adicionais. A composição é, de um modo preferido, substancialmente homogénea, de modo que o inibidor de CETP seja disperso tão homogeneamente quanto possível em toda a composição. Como aqui utilizado, "substancialmente homogéneo" significa que a fracção de inibidor de CETP que está presente em domínios relativamente puros dentro da composição é relativamente pequena, por exemplo, inferior a cerca de 20% inferior a cerca de 15% inferior a cerca de 10% ou inferior a cerca de 5% da quantidade total de inibidor de CETP.

A composição sólida preferida pode ter uma ou múltiplas temperaturas de transição vítrea (T_{gs}). Numa forma de realização, a composição sólida tem uma única temperatura de transição vítrea, o que demonstra que a composição é substancialmente homogénea. A T_g , como aqui utilizada, é a temperatura característica onde um material vítreo, após aquecimento gradual, sofre uma alteração física relativamente rápida (e. g., cerca de 10 a cerca de 100 segundos) de um estado vítreo para um estado de borracha. A T_g de um material pode ser medida por várias técnicas, incluindo por um analisador mecânico dinâmico (DMA), um dilatómetro, analisador dieléctrico e por um calorímetro de varrimento diferencial (DSC). Os valores exactos medidos por cada técnica podem variar um tanto mas, habitualmente, situam-se num intervalo de 10 °C a 30 °C entre si. Independentemente da técnica utilizada, quando uma composição exhibe uma única T_g , esta indica que a composição é substancialmente homogénea.

A composição farmacêutica pode ser preparada por qualquer método adequado, tais como os métodos bem conhecidos na técnica de farmácia, por exemplo, métodos tais como os descritos em Gennaro *et al.*, *Remington's Pharmaceutical Sciences* (18^a ed., Mack Publishing Co., 1990), especialmente a Parte 8: Preparações Farmacêuticas e o seu Fabrico. Esses métodos incluem a etapa de colocar em associação o inibidor de CETP com os outros componentes da composição farmacêutica.

A composição farmacêutica compreendendo o inibidor de CETP e aditivo de melhoramento de concentração insolúvel em água pode ser preparada de acordo com qualquer processo adequado. De um modo preferido, o processo de preparação inclui processos mecânicos, tais como moagem e extrusão. Alternativamente, a composição farmacêutica pode ser preparada por processos de fusão, tais como fusão de temperatura elevada, fusão de solvente modificado e processos de fusão-congelação; ou processos de solvente, tais como precipitação de não solvente, revestimento por pulverização e secagem por pulverização.

A composição farmacêutica pode proporcionar libertação controlada, lenta, ou libertação prolongada do inibidor de CETP ao longo de um período de tempo predeterminado. A libertação controlada, lenta, ou libertação prolongada do composto terapêutico pode proporcionar para uma concentração do inibidor de CETP ou a sua forma activa, a ser mantida na corrente sanguínea do doente durante um período de tempo mais longo. Essa composição farmacêutica inclui comprimidos revestidos, péletes e cápsulas. Alternativamente, a composição farmacêutica pode ser na forma de uma dispersão do composto terapêutico num meio que seja insolúvel em fluidos fisiológicos ou onde a libertação do composto terapêutico se siga à degradação da composição

farmacêutica, devido a actividade mecânica, química ou enzimática.

A composição farmacêutica pode ser, por exemplo, na forma de uma pílula, cápsula ou comprimido, cada contendo uma quantidade predeterminada do inibidor de CETP e, de um modo preferido, revestido para facilidade de deglutição, na forma de um pó ou grânulos. De um modo preferido, a composição farmacêutica é na forma de um comprimido compreendendo o inibidor de CETP e os componentes do comprimido utilizados e descritos nos presentes Exemplos. Para administração oral, pós finos ou grânulos podem conter agentes de diluição, dispersão ou tensioactivos e podem estar presentes, por exemplo, em cápsulas ou saquetas no estado seco ou em comprimidos, em que podem ser incluídos aglutinantes e lubrificantes. Os componentes, tais como adoçantes, agentes aromatizantes, conservantes (e. g., conservantes antimicrobianos), agentes de suspensão, agentes de espessamento e/ou agentes de emulsificação também podem estar presentes na composição farmacêutica. Um componente da formulação pode servir mais de uma função.

Os métodos de distribuição oral são, frequentemente, limitados por barreiras químicas e físicas impostas pelo corpo, tais como o pH variável no aparelho gastrointestinal, exposição a enzimas e a impermeabilidade das membranas gastrointestinais. A administração oral da composição farmacêutica também pode incluir a co-administração de adjuvantes. Por exemplo, surfactantes não iónicos, tais como polioxietileno de éter oleílico e polietileno de éter n-hexadecílico, podem ser administrados ou incorporados dentro da composição farmacêutica, para artificialmente aumentar a permeabilidade das paredes intestinais. Também podem ser administrados inibidores

enzimáticos com ou incorporados dentro da composição farmacêutica.

A composição farmacêutica pode ser administrada de qualquer modo adequado. De um modo preferido, a composição é administrada com alimento. O termo "com alimento" é definido para significar, em geral, o estado de se ter consumido alimento durante o período entre desde cerca de 1 hora, antes da administração da composição farmacêutica compreendendo o inibidor de CETP, até cerca de 2 horas após a administração da composição. De um modo preferido, o alimento é um alimento sólido, com volume e teor de gordura suficientes, que não seja rapidamente dissolvido e absorvido no estômago. De um modo mais preferido, o alimento é uma refeição, tais como pequeno-almoço, almoço ou jantar.

De um modo vantajoso, a composição farmacêutica é administrada a qualquer momento do dia com alimento. O alimento pode ser consumido em qualquer momento durante o período entre desde cerca de 1 hora, antes da administração da composição, até cerca de 2 horas após a administração da composição. Por exemplo, o alimento pode ser consumido dentro do período de tempo de cerca de 1 hora, cerca de 45 minutos, cerca de 30 minutos, cerca de 15 minutos, cerca de 10 minutos ou cerca de 5 minutos antes da administração da composição. De modo semelhante, o alimento pode ser consumido dentro do período de tempo de cerca de 5 minutos, cerca de 10 minutos, cerca de 15 minutos, cerca de 30 minutos, cerca de 45 minutos, cerca de 1 hora, cerca de 1,25 horas, cerca de 1,5 horas, cerca de 1,75 horas ou cerca de 2 horas, após a administração da composição. De um modo mais preferido, a administração da composição ao doente é imediatamente após o consumo do alimento (e. g., dentro de cerca de 1 minuto após consumo de alimento)

até cerca de 1 hora após consumo de alimento. Idealmente, a composição farmacêutica compreendendo o inibidor de CETP é administrada substancialmente ao mesmo tempo que o consumo do alimento. A administração da composição farmacêutica com alimento pode aumentar a biodisponibilidade do inibidor de CETP no ambiente aquoso de utilização.

Os termos “sem alimento” ou “jejuado” são definidos para significar o estado de não se ter consumido alimento dentro do período de tempo de cerca de 1 hora, antes da administração da composição, até cerca de 2 horas após a administração da composição.

A composição farmacêutica pode ser utilizada para tratar ou prevenir um distúrbio cardiovascular, incluindo mas não limitado a aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia (e. g., hiperlipidemia), hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, lesão de reperfusão, restenose após angioplastia, hipertensão, doença cardiovascular, doença coronária cardíaca, doença das artérias coronárias, hiperlipidoproteinemia, complicações vasculares de diabetes, obesidade ou endotoxemia num mamífero, especialmente um humano (*i. e.*, um humano masculino ou feminino).

Consequentemente, a invenção proporciona a utilização da composição farmacêutica para o tratamento ou profilaxia de um distúrbio cardiovascular num mamífero (de um modo preferido, um mamífero que dela necessita) uma quantidade terapeuticamente eficaz da composição farmacêutica. O mamífero é, de um modo

preferido, um humano (*i. e.*, um humano masculino ou feminino). O humano pode ser de qualquer raça (*e. g.*, Caucasiano ou Oriental). O distúrbio cardiovascular é, de um modo preferido, seleccionado do grupo consistindo em aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, lesão de reperfusão, restenose após angioplastia, hipertensão e complicações vasculares de diabetes, obesidade ou endotoxemia num mamífero. De um modo mais preferido, o distúrbio cardiovascular é seleccionado do grupo consistindo em doença cardiovascular, doença coronária cardíaca, doença das artérias coronárias, hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aterosclerose, hipertensão, hipertrigliceridemia, hiperlipidoproteinemia, doença vascular periférica, angina, isquemia e enfarte do miocárdio.

O inibidor de CETP pode ser administrado ao mamífero em qualquer dosagem adequada (*e. g.*, para alcançar uma quantidade terapeuticamente eficaz). Por exemplo, uma dose adequada de uma quantidade terapeuticamente eficaz do Composto I para administração a um doente será entre, aproximadamente, 100 mg a cerca de 1800 mg, por dia. Uma dose desejável é, de um modo preferido, cerca de 300 mg a cerca de 900 mg, por dia. Uma dose preferida é cerca de 600 mg, por dia. Os parâmetros farmacocinéticos (*e. g.*, área sob a curva de concentração-tempo, concentração máxima e semelhantes) irão, certamente, variar, com base na dosagem administrada ao mamífero (*e. g.*, humano). Os parâmetros farmacocinéticos também podem ser influenciados por factores adicionais, tais como a massa do mamífero e componentes genéticos. Por exemplo, como ilustrado pelos Exemplos 1-4, a

biodisponibilidade do Composto I (como indicado por C_{\max} , AUC_{0-t_z} e $AUC_{0-\infty}$) é maior após a administração a humanos Orientais (especialmente Japoneses), em comparação com humanos Caucasianos.

Se desejado, a dose diária eficaz do inibidor de CETP (e. g., Composto I) pode ser administrada como duas, três, quatro, cinco, seis, ou mais, subdoses administradas separadamente, em intervalos apropriados durante todo o dia, opcionalmente, em formas de dosagem unitárias. Cada uma dessas subdoses contém uma quantidade terapeuticamente eficaz do inibidor de CETP (e. g., Composto I).

A composição farmacêutica, quando administrada a um mamífero, especialmente um humano, desejavelmente alcança determinados efeitos farmacocinéticos, como avaliados pela concentração plasmática máxima observada da forma activa do inibidor de CETP (e. g., a forma activa do Composto I) (C_{\max}), a área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) desde o tempo zero até à última concentração quantificável ($0-t_z$) e/ou desde o tempo zero a infinito ($0-\infty$) do inibidor de CETP (e. g., a forma activa do Composto I) e/ou uma diminuição na actividade de CETP (em comparação com a actividade de CETP antes de administração da composição farmacêutica).

A composição farmacêutica, a uma dose diária de 300 mg, 600 mg ou 900 mg do inibidor de CETP, particularmente o Composto I, administrada com alimento, de um modo preferido, alcança uma C_{\max} , AUC_{0-t_z} , $AUC_{0-\infty}$ e/ou diminuição na actividade de CETP no ambiente de utilização (e. g., plasma, especialmente de um humano), como exposto abaixo:

C_{\max} (dose diária de 300 mg): pelo menos, cerca de 0,1 µg/mL (e. g., pelo menos, cerca de 0,15 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,2 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,25 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,3 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,4 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,5 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,6 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,7 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,8 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,9 µg/mL, pelo menos, cerca de 1 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,1 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,2 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,3 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,4 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,5 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,6 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,7 µg/mL ou, pelo menos, cerca de 1,8 µg/mL).

C_{\max} (dose diária de 600 mg): pelo menos, cerca de 0,35 µg/mL (e. g., pelo menos, cerca de 0,4 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,5 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,6 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,7 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,8 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,9 µg/mL, pelo menos, cerca de 1 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,1 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,2 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,3 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,4 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,5 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,6 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,7 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,8 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,9 µg/mL ou, pelo menos, cerca de 2 µg/mL).

C_{\max} (dose diária de 900 mg): pelo menos, cerca de 0,8 µg/mL (e. g., pelo menos, cerca de 0,9 µg/mL, pelo menos, cerca de 1 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,1 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,2 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,3 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,4 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,5 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,6 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,7 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,8 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,9 µg/mL, pelo menos, cerca de 2 µg/mL, pelo menos, cerca de 2,1 µg/mL, pelo menos, cerca de

2,2 µg/mL, pelo menos, cerca de 2,3 µg/mL, pelo menos, cerca de 2,4 µg/mL ou, pelo menos, cerca de 2,5 µg/mL).

AUC_{0-tz} (dose diária de 300 mg): pelo menos, cerca de 0,5 µg·h/mL (e. g., pelo menos, cerca de 1 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 1,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 2 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 2,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 3 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 3,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 4 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 4,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 5,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 6 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 6,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 7 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 7,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 8 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 8,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 9 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 9,5 µg·h/mL ou, pelo menos, cerca de 10 µg·h/mL).

AUC_{0-tz} (dose diária de 600 mg): pelo menos, cerca de 3,5 µg·h/mL (e. g., pelo menos, cerca de 4 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 4,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 5,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 6 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 6,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 7 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 7,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 8 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 8,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 9 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 9,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 10 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 10,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 11 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 11,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 12 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 12,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 13 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 13,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 14 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 14,5 µg·h/mL ou, pelo menos, cerca de 15 µg·h/mL).

AUC_{0-tz} (dose diária de 900 mg): pelo menos, cerca de 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 8,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 9,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 10 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 10,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 11 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 11,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 12 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 12,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 13 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 13,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 14 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 14,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 15 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 15,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 16 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 16,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 17 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 17,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 18 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 18,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 19 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 19,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ou, pelo menos, cerca de 20 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$).

$AUC_{0-\infty}$ (dose diária de 300 mg): pelo menos, cerca de 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (e. g., pelo menos, cerca de 1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 1,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 2,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 3,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 4,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 5,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 6,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 8,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 9,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ou, pelo menos, cerca de 10 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$).

$AUC_{0-\infty}$ (dose diária de 600 mg): pelo menos, cerca de 3,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (e. g., pelo menos, cerca de 4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos,

Diminuição na actividade de CETP (dose diária de 300 mg): pelo menos, cerca de 10% (e. g., pelo menos, cerca de 15% pelo menos, cerca de 20% pelo menos, cerca de 25% pelo menos, cerca de 30% pelo menos, cerca de 35% pelo menos, cerca de 40% pelo menos, cerca de 45% pelo menos, cerca de 50% pelo menos, cerca de 55% pelo menos, cerca de 60% pelo menos, cerca de 65% pelo menos, cerca de 70% ou, pelo menos, cerca de 75% ou mais), em relação à actividade de CETP antes da administração da composição farmacêutica.

Diminuição na actividade de CETP (dose diária de 600 mg): pelo menos, cerca de 25% (e. g., pelo menos, cerca de 30% pelo menos, cerca de 40% pelo menos, cerca de 45% pelo menos, cerca de 50% pelo menos, cerca de 55% pelo menos, cerca de 60% pelo menos, cerca de 65% pelo menos, cerca de 70% pelo menos, cerca de 75% pelo menos, cerca de 80% ou, pelo menos, cerca de 85% ou mais), em relação à actividade de CETP antes da administração da composição farmacêutica.

Diminuição na actividade de CETP (dose diária de 900 mg): pelo menos, cerca de 35% (e. g., pelo menos, cerca de 40% pelo menos, cerca de 45% pelo menos, cerca de 50% pelo menos, cerca de 55% pelo menos, cerca de 60% pelo menos, cerca de 65% pelo menos, cerca de 70% pelo menos, cerca de 75% pelo menos, cerca de 80% pelo menos, cerca de 85% pelo menos, cerca de 90% ou, pelo menos, cerca de 95% ou mais), em relação à actividade de CETP antes da administração da composição farmacêutica.

A composição farmacêutica, a uma dose diária de 300 mg, 600 mg ou 900 mg do inibidor de CETP, particularmente o Composto I, administrada com alimento, de um modo preferido,

alcança uma C_{\max} , AUC_{0-tz} , $AUC_{0-\infty}$ e/ou diminuição na actividade de CETP, como exposto abaixo:

C_{\max} (dose diária de 300 mg): pelo menos, cerca de 0,05 µg/mL (e. g., pelo menos, cerca de 0,1 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,15 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,2 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,25 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,3 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,4 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,5 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,6 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,7 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,8 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,9 µg/mL, pelo menos, cerca de 1 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,1 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,2 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,3 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,4 µg/mL ou, pelo menos, cerca de 1,5 µg/mL).

C_{\max} (dose diária de 600 mg): pelo menos, cerca de 0,15 µg/mL (e. g., pelo menos, cerca de 0,2 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,25 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,3 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,4 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,5 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,6 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,7 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,8 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,9 µg/mL, pelo menos, cerca de 1 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,1 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,2 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,3 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,4 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,5 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,6 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,7 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,8 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,9 µg/mL ou, pelo menos, cerca de 2 µg/mL).

C_{\max} (dose diária de 900 mg): pelo menos, cerca de 0,35 µg/mL (e. g., pelo menos, cerca de 0,4 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,5 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,6 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,7 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,8 µg/mL, pelo menos, cerca de 0,9 µg/mL, pelo menos, cerca de 1 µg/mL, pelo menos,

cerca de 1,1 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,2 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,3 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,4 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,5 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,6 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,7 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,8 µg/mL, pelo menos, cerca de 1,9 µg/mL ou, pelo menos, cerca de 2 µg/mL).

AUC_{0-tz} (dose diária de 300 mg): pelo menos, cerca de 0,1 µg·h/mL (e. g., pelo menos, cerca de 0,2 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 0,3 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 0,4 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 0,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 0,6 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 0,7 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 0,8 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 0,9 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 1 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 1,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 2 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 2,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 3 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 3,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 4 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 4,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 5,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 6 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 6,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 7 µg·h/mL ou, pelo menos, cerca de 7,5 µg·h/mL).

AUC_{0-tz} (dose diária de 600 mg): pelo menos, cerca de 1,5 µg·h/mL (e. g., pelo menos, cerca de 2 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 2,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 3 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 3,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 4 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 4,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 5,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 6 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 6,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 7 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 7,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 8 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 8,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 9 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 9,5 µg·h/mL ou, pelo menos, cerca de 10 µg·h/mL).

AUC_{0-tz} (dose diária de 900 mg): pelo menos, cerca de 5,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (e. g., pelo menos, cerca de 6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 6,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 8,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 9,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 10 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 10,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 11 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 11,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 12 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 12,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 13 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 13,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 14 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 14,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 15 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 15,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 16 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 16,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 17 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ou, pelo menos, cerca de 17,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$).

$AUC_{0-\infty}$ (dose diária de 300 mg): pelo menos, cerca de 0,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (e. g., pelo menos, cerca de 0,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 0,3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 0,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 0,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 0,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 0,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 0,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 1,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 2,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 3,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 4,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 5,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 6,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, pelo menos, cerca de 7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ou, pelo menos, cerca de 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$).

AUC_{0-∞} (dose diária de 600 mg): pelo menos, cerca de 1,5 µg·h/mL (e. g., pelo menos, cerca de 2 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 2,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 3 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 3,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 4 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 4,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 5,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 6 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 6,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 7 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 7,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 8 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 8,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 9 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 9,5 µg·h/mL ou, pelo menos, cerca de 10 µg·h/mL).

AUC_{0-∞} (dose diária de 900 mg): pelo menos, cerca de 5,5 µg·h/mL (e. g., pelo menos, cerca de 6 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 6,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 7 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 7,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 8 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 8,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 9 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 9,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 10 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 10,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 11 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 11,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 12 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 12,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 13 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 13,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 14 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 14,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 15 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 15,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 16 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 16,5 µg·h/mL, pelo menos, cerca de 17 µg·h/mL ou, pelo menos, cerca de 17,5 µg·h/mL).

Diminuição na actividade de CETP (dose diária de 300 mg): pelo menos, cerca de 2,5% (e. g., pelo menos, cerca de 5% pelo menos, cerca de 7,5% pelo menos, cerca de 10% pelo menos, cerca de 15% pelo menos, cerca de 20% pelo menos, cerca de 25% pelo

menos, cerca de 30% pelo menos, cerca de 35% pelo menos, cerca de 40% pelo menos, cerca de 45% ou, pelo menos, cerca de 50% ou mais), em relação à actividade de CETP antes da administração da composição farmacêutica.

Diminuição na actividade de CETP (dose diária de 600 mg): pelo menos, cerca de 5% (e. g., pelo menos, cerca de 7,5% pelo menos, cerca de 10% pelo menos, cerca de 15% pelo menos, cerca de 20% pelo menos, cerca de 25% pelo menos, cerca de 30% pelo menos, cerca de 35% pelo menos, cerca de 40% pelo menos, cerca de 45% pelo menos, cerca de 50% pelo menos, cerca de 55% ou, pelo menos, cerca de 60% ou mais), em relação à actividade de CETP antes da administração da composição farmacêutica.

Diminuição na actividade de CETP (dose diária de 900 mg): pelo menos, cerca de 12,5% (e. g., pelo menos, cerca de 15% pelo menos, cerca de 20% pelo menos, cerca de 25% pelo menos, cerca de 30% pelo menos, cerca de 35% pelo menos, cerca de 40% pelo menos, cerca de 45% pelo menos, cerca de 50% pelo menos, cerca de 55% pelo menos, cerca de 60% pelo menos, cerca de 65% pelo menos, cerca de 70% ou, pelo menos, cerca de 75% ou mais), em relação à actividade de CETP antes da administração da composição farmacêutica.

Além disso, a composição farmacêutica da invenção, quando administrada a um doente, desejavelmente resulta num ou mais (e. g., dois ou três) dos seguintes estados no doente: (a) uma inibição da actividade de proteína de transferência de éster de colesterilo (CETP) no doente, em relação a actividade de CETP antes de tratamento (como descrita acima), (b) um aumento no nível de colesterol de lipoproteína de elevada densidade (HDL-C) no doente, em relação ao nível de HDL-C antes de tratamento e

(c) uma diminuição na razão de colesterol total para nível de HDL-C (TC/HDL-C) no doente, em relação a TC/HDL-C antes de tratamento. O termo “antes de tratamento” refere-se ao tempo antes (desejavelmente, imediatamente antes) da administração do composto activo da composição da invenção ao doente. A extensão desejada de alterações em cada dos estados anteriores no doente, em relação a antes de tratamento, é enumerada abaixo.

O nível de HDL-C é medido utilizando técnicas padrão conhecidas na técnica. De um modo preferido, o nível de HDL-C após a administração (e. g., após 4 semanas de tratamento) de 300 mg do inibidor de CETP, particularmente o Composto I, está aumentado em cerca de 10% ou mais, em relação ao nível de HDL-C antes de tratamento (e. g., cerca de 12,5% ou mais, cerca de 15% ou mais, cerca de 17,5% ou mais, cerca de 20% ou mais, cerca de 22,5% ou mais, cerca de 25% ou mais, cerca de 27,5% ou mais, cerca de 30% ou mais, cerca de 32,5% ou mais, cerca de 35% ou mais, cerca de 37,5% ou mais, cerca de 40% ou mais, cerca de 42,5% ou mais, cerca de 45% ou mais, cerca de 47,5% ou mais ou cerca de 50% ou mais).

O nível de HDL-C após a administração (e. g., após 4 semanas de tratamento) de 600 mg do inibidor de CETP, particularmente o Composto I, está aumentado em cerca de 15% ou mais, em relação ao nível de HDL-C antes de tratamento (e. g., cerca de 17,5% ou mais, cerca de 20% ou mais, cerca de 22,5% ou mais, cerca de 25% ou mais, cerca de 27,5% ou mais, cerca de 30% ou mais, cerca de 32,5% ou mais, cerca de 35% ou mais, cerca de 37,5% ou mais, cerca de 40% ou mais, cerca de 42,5% ou mais, cerca de 45% ou mais, cerca de 47,5% ou mais, cerca de 50% ou mais, cerca de 52,5% ou mais ou cerca de 55% ou mais).

O nível de HDL-C após a administração (e. g., após 4 semanas de tratamento) de 900 mg do inibidor de CETP, particularmente o Composto I, está, de um modo preferido, aumentado em cerca de 20% em relação ao nível de HDL-C antes de tratamento (e. g., cerca de 22,5% ou mais, cerca de 25% ou mais, cerca de 27,5% ou mais, cerca de 30% ou mais, cerca de 32,5% ou mais, cerca de 35% ou mais, cerca de 37,5% ou mais, cerca de 40% ou mais, cerca de 42,5% ou mais, cerca de 45% ou mais, cerca de 47,5% ou mais, cerca de 50% ou mais, cerca de 52,5% ou mais, cerca de 55% ou mais, cerca de 57,5% ou mais ou cerca de 60% ou mais).

O colesterol total (TC) é determinado utilizando técnicas padrão conhecidas na técnica. De um modo preferido, a razão TC/HDL-C após a administração (e. g., após 4 semanas de tratamento) de 300 mg do inibidor de CETP, particularmente o Composto I, está diminuída em cerca de 5% ou mais, em relação à razão TC/HDL-C antes de tratamento (e. g., cerca de 7,5% ou mais, cerca de 10% ou mais, cerca de 12,5% ou mais, cerca de 15% ou mais, cerca de 17,5% ou mais, cerca de 20% ou mais, cerca de 22,5% ou mais, cerca de 25% ou mais, cerca de 27,5% ou mais, cerca de 30% ou mais, cerca de 32,5% ou mais, ou cerca de 35% ou mais).

A razão TC/HDL-C após a administração (e. g., após 4 semanas de tratamento) de 600 mg do inibidor de CETP, particularmente o Composto I, está diminuída em cerca de 10% ou mais, em relação à razão TC/HDL-C antes de tratamento (e. g., cerca de 12,5% ou mais, cerca de 15% ou mais, cerca de 17,5% ou mais, cerca de 20% ou mais, cerca de 22,5% ou mais, cerca de 25% ou mais, cerca de 27,5% ou mais, cerca de 30% ou mais, cerca de

32,5% ou mais, cerca de 35% ou mais, ou cerca de 37,5% ou mais, ou cerca de 40% ou mais).

A razão TC/HDL-C após a administração (e. g., após 4 semanas de tratamento) de 900 mg do inibidor de CETP, particularmente o Composto I, está diminuída em cerca de 15% ou mais, em relação à razão TC/HDL-C antes de tratamento (e. g., cerca de 17,5% ou mais, cerca de 20% ou mais, cerca de 22,5% ou mais, cerca de 25% ou mais, cerca de 27,5% ou mais, cerca de 30% ou mais, cerca de 32,5% ou mais, cerca de 35% ou mais, ou cerca de 37,5% ou mais, cerca de 40% ou mais, cerca de 42,4% ou mais, ou cerca de 45% ou mais).

Além disso, a invenção proporciona um kit compreendendo uma composição farmacêutica, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de CETP (e. g., Composto I) e um aditivo de melhoramento de concentração insolúvel em água, informação de prescrição e um recipiente. A informação de prescrição pode ser informação de prescrição conforme aos métodos da invenção e/ou como de outro modo aqui discutido. A informação de prescrição inclui, de um modo preferido, aconselhamento a um doente com respeito à administração do inibidor de CETP (e. g., Composto I) com alimento, especialmente para melhorar a biodisponibilidade do inibidor de CETP.

Os exemplos seguintes ilustram, adicionalmente, a invenção mas, certamente, não devem, em nenhuma instância, ser interpretados como limitando o seu âmbito.

EXEMPLO 1

Este exemplo ilustra a absorção de um inibidor de CETP (e. g., Composto I), quando administrado numa composição farmacêutica de acordo com a invenção.

Para este estudo, a indivíduos Caucasianos masculinos foram administrados 100 mg, 300 mg, 600 mg, 900 mg, 1200 mg, 1500 mg ou 1800 mg de Composto I, ou placebo, após um pequeno-almoço padrão. Os comprimidos administrados em cada nível de dose são enumerados na Tabela 1.

Tabela 1 – Comprimidos Administrados em Cada Nível de Dose

Nível de Dose (mg)	Número de Comprimidos Administrados por Indivíduo	
	Composto I	Placebo
100	1 x 100 mg	1 x placebo
300	1 x 300 mg	1 x placebo
600	2 x 300 mg	2 x placebo
900	3 x 300 mg	3 x placebo
1200	4 x 300 mg	4 x placebo
1500	5 x 300 mg	5 x placebo
1800	6 x 300 mg	6 x placebo

Os comprimidos brancos não revestidos foram preparados utilizando processos de produção de comprimidos padrão. Os comprimidos de 100 mg compreendiam 100 mg de Composto I, 6 mg de hidroxipropilmetilcelulose 2910, como um aglutinante, 175,1 mg

de celulose microcristalina e 116,8 mg de lactose, como diluentes, 18 mg de talco e 1,2 mg de estearato de magnésio, como lubrificantes e 39,9 mg de crospovidona e 90 mg de hidroxipropilcelulose de substituição baixa, como desintegrantes.

Os comprimidos de 300 mg compreendiam 300 mg de Composto I, 18 mg de hidroxipropilmetilcelulose 2910, como um aglutinante, 18 mg de talco e 1,2 mg de estearato de magnésio, como lubrificantes e 119,8 mg de crospovidona e 90 mg de hidroxipropilcelulose de substituição baixa, como desintegrantes.

Os comprimidos de placebo compreendiam 175,1 mg de celulose microcristalina e 262,7 mg de lactose, como diluentes, 18 mg de talco e 1,2 mg de estearato de magnésio, como lubrificantes e 90 mg de hidroxipropilcelulose de substituição baixa, como um desintegrante. Os comprimidos de placebo eram semelhantes em aparência aos comprimidos compreendendo o Composto I.

Os tratamentos foram administrados oralmente, com 150 mL de água, em pé. Aos indivíduos não foi permitida a posição de decúbito dorsal durante 2 horas, após administração da dose, excepto para processos de estudo.

As doses foram administradas em tempos semelhantes para cada indivíduo, em cada período de tratamento. O doseamento começou, aproximadamente, às 08:30 horas. Todos os indivíduos jejuaram alimento e fluidos (com a excepção de água), desde as 22:00 horas, no dia antes do doseamento (Dia - 1), até ao pequeno-almoço no Dia 1 e durante a noite, antes da visita de pós-estudo, até as avaliações de segurança laboratoriais terem

sido realizadas no dia seguinte. A água podia ser consumida a qualquer momento durante o estudo, com a exceção do período até 2 horas pós-dose, quando não eram permitidos fluidos.

Os indivíduos receberam um pequeno-almoço padrão, cerca de 45 minutos antes do doseamento. A refeição foi comida a uma velocidade constante, ao longo de um período de 15 minutos, de modo que a refeição fosse completada 30 minutos antes do doseamento. O pequeno-almoço padrão consistiu no seguinte:

200 mL de sumo de laranja

Duas embalagens de cereal (aproximadamente 60 g)

Duas fatias de tosta integral

10 g de pasta para barrar pobre em matéria gorda (uma embalagem)

20 g de compota (uma embalagem)

242 mL de leite gordo (aproximadamente 250 g)

Teor energético total: 711 Kcal

Teor de gordura total: 15,72 g (19,9% de calorias totais)

Proteína total: 20,82 g (11,7% de calorias totais)

As amostras de sangue para a análise farmacocinética foram retiradas imediatamente antes do doseamento e, após doseamento, nos tempos seguintes: 1, 2, 4, 6, 7, 10, 12, 24 e 36 horas pós-dose.

Os seguintes parâmetros farmacocinéticos foram calculados

para os diferentes perfis de dosagem e são definidos como se segue:

t_{\max}	Tempo de concentração plasmática máxima observada da forma activa do Composto I;
C_{\max}	Concentração plasmática máxima observada da forma activa do Composto I;
$t_{1/2}$	Meia-vida da concentração plasmática da forma activa do Composto I;
AUC_{0-t_z}	Área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC), desde o tempo zero até à última concentração quantificável ($0-t_z$), da forma activa do Composto I e
$AUC_{0-\infty}$	AUC desde o tempo zero até infinito ($0-\infty$)

Os parâmetros farmacocinéticos foram logaritmicamente transformados por análise e avaliados utilizando as Médias de Mínimos Quadrados de SAS[®], derivadas de uma análise de variância (ANOVA) de três vias, de efeitos de ajustamento para indivíduo, tratamento e período. As comparações de tratamentos foram feitas através do cálculo da diferença e intervalos de confiança (IC) de 95% da diferença das Médias de Mínimos Quadrados de SAS[®] logarítmicas entre parâmetros para os tratamentos respectivos. As diferenças e os IC das diferenças foram transformados reversamente para efeitos de referência.

A concentração plasmática da forma activa do Composto I foi determinada pelo seguinte ensaio. As amostras plasmáticas foram isoladas de doentes tratados com o Composto I. As amostras plasmáticas foram tratadas com hidróxido de sódio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) para converter formas activas de Composto I no plasma na forma tiol (*i. e.*, Composto II). A

amostra plasmática foi, em seguida, tratada com ditionitrositol (DTT) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) para prevenir a oxidação de grupos tiol (*i. e.*, para manter os grupos tiol num estado reduzido). N-etilmaleimido (NEM) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) foi adicionado para estabilizar a forma tiol (*i. e.*, Composto II) através, considera-se, do bloqueio do grupo sulfidrilo livre pela derivatização num adulto de NEM. A amostra foi, depois, analisada utilizando Cromatografia Líquida de Alta Resolução (HPLC). Finalmente, os resultados da análise de HPLC da amostra plasmática foram comparados com um padrão conhecido, para determinar a concentração plasmática da forma activa do Composto I. O padrão de concentração conhecida foi preparado essencialmente como descrito acima, com a excepção de que o plasma humano foi isolado de humanos que não foram tratados com o Composto I. Estas amostras de “plasma branco” foram combinadas com uma quantidade conhecida de Composto I.

Os resultados de teste médios para os parâmetros farmacocinéticos plasmáticos, $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$), AUC_{0-t_z} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$), C_{max} ($\mu\text{g/mL}$), $t_{1/2}$ (h) e t_{max} (h), da forma activa do Composto I, são sumariados na Tabela 2.

Tabela 2 - Parâmetros Farmacocinéticos Plasmáticos da Forma Activa de 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil]amino)fenilo]

Parâmetro	Dose de Composto I						
	100 mg	300 mg	600 mg	900 mg	1200 mg	1500 mg	1800 mg
AUC (0- t_z) * ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	NA (NA)	0,735 (45,6)	4,08 (22,3)	7,71 (14,7)	18,5 (19,0)	22,4 (16,1)	30,4 (25,4)

(continuação)

Parâmetro	Dose de Composto I						
	100 mg	300 mg	600 mg	900 mg	1200 mg	1500 mg	1800 mg
AUC (0-∞) * (µg·h/mL)	NC (NC)	NA (NA)	4,61 (19,0)	8,74 (15,9)	21,1 (16,4)	24,7 (14,9)	34,9 (21,6)
C _{max} * (µg/mL)	0,024 (53,0)	0,161 (51,1)	0,485 (41,7)	0,869 (17,2)	2,06 (31,5)	2,68 (28,9)	3,45 (35,8)
t _{max} † (h)	3,00 (0,500- 6,00)	2,00 (2,00- 4,00)	3,00 (2,00- 6,00)	4,00 (2,00- 6,00)	5,00 (4,00- 6,00)	4,00 (4,00- 6,00)	5,00 (4,00- 6,00)
C _{max} * (norm)	0,018 (51,8)	0,040 (62,2)	0,059 (40,4)	0,071 (17,1)	0,121 (32,1)	0,129 (25,4)	0,151 (37,3)
AUC (0-t _z) * (norm)	NA (NA)	0,186 (57,0)	0,500 (22,4)	0,631 (21,4)	1,09 (24,2)	1,08 (14,1)	1,34 (24,1)
AUC (0-∞) * (norm)	NC (NC)	NA (NA)	0,566 (19,3)	0,715 (22,7)	1,24 (21,9)	1,19 (15,1)	1,53 (18,4)
t _{1/2} ‡ (h)	NC (NC)	NA (NA)	11,8 (7,09- 17,2)	13,1 (10,8- 14,9)	12,8 (10,6- 16,4)	11,1 (8,84- 14,5)	12,4 (9,32- 20,3)
* = média geométrica (coeficiente geométrico de % de variação) † = mediana (min-max) ‡ = média harmónica (min-max) NA = não aplicável NC = não calculável norm = normalizado para dose e peso corporal (mg/kg)							

Como demonstrado pelos dados na Tabela 2, uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de CETP pode alcançar uma concentração plasmática máxima observada (C_{max}) do inibidor de CETP ou sua forma activa, na corrente sanguínea de um mamífero

de, pelo menos, cerca de 0,1 µg/mL, a uma dose de 300 mg, quando administrada com alimento. Por exemplo, a uma dose de 300 mg de Composto I, a C_{\max} foi cerca de 0,16 µg/mL.

Os dados na Tabela 2 também demonstram que uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de CETP pode alcançar uma concentração plasmática máxima observada (C_{\max}) do inibidor de CETP ou sua forma activa, na corrente sanguínea de um mamífero de, pelo menos, cerca de 0,35 µg/mL e uma área sob a curva de concentração plasmática-tempo ($AUC_{0-\infty}$) de, pelo menos, cerca de 3,5 µg·h/mL, a uma dose de 600 mg, quando administrada com alimento. Por exemplo, a uma dose de 600 mg de Composto I, a C_{\max} foi cerca de 0,5 µg/mL e a $AUC_{0-\infty}$ foi cerca de 5 µg·h/mL.

Adicionalmente, os dados indicam que uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de CETP pode alcançar uma concentração plasmática máxima observada (C_{\max}) de, pelo menos, cerca de 0,8 µg/mL e uma área sob a curva de concentração plasmática-tempo ($AUC_{0-\infty}$) de, pelo menos, cerca de 7,5 µg·h/mL, a uma dose de 900 mg, quando administrada com alimento. Por exemplo, a uma dose de 900 mg de Composto I, a C_{\max} foi cerca de 0,9 µg/mL e a $AUC_{0-\infty}$ foi cerca de 9 µg·h/mL.

EXEMPLO 2

O efeito do alimento na absorção de um inibidor de CETP em doentes foi identificado num estudo concebido para comparar a biodisponibilidade de 900 mg de Composto I, oralmente administrado a voluntários masculinos Caucasianos, com e sem alimento.

Para este estudo, cada de seis indivíduos recebeu o Composto I, a um nível de dose de 900 mg, em cada de dois períodos de tratamento, uma vez com alimento (após um pequeno-almoço padrão) e uma vez no estado jejuado. Existiu um mínimo de 7 dias entre cada período de tratamento. Este intervalo de 7 dias entre tratamentos foi considerado apropriado para eliminar quaisquer efeitos transitórios entre indivíduos.

Os indivíduos receberam 900 mg de Composto I, através da administração de 3 comprimidos de 300 mg cada. A preparação de comprimidos e processos de administração foram como descrito como no Exemplo 1, com as seguintes exceções.

As doses foram administradas em tempos semelhantes para cada indivíduo, em cada período de tratamento. O doseamento começou, aproximadamente, às 08:30 horas. Todos os indivíduos jejuaram alimento e fluidos (com a exceção de água) desde as 22:00 horas, no dia antes do doseamento (Dia 1), até ao pequeno-almoço no Dia 1 (para indivíduos recebendo o Composto I no estado alimentado (*i. e.*, com alimento) ou à hora do almoço no Dia 1 (para indivíduos recebendo o Composto I no estado jejuado) e durante a noite, antes da visita de pós-estudo, até as avaliações de segurança laboratoriais terem sido realizadas no dia seguinte. A água podia ser consumida a qualquer momento durante o estudo, com a exceção do período até 2 horas pós-dose, quando não eram permitidos fluidos.

Quando foi administrado o Composto I aos indivíduos no estado alimentado, receberam um pequeno-almoço padrão cerca de 45 minutos antes do doseamento, como descrito no Exemplo 1.

Os resultados de teste médios para os parâmetros farmacocinéticos plasmáticos, $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$), AUC_{0-t_z} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$), C_{max} ($\mu\text{g/mL}$), $t_{1/2}$ (h) e t_{max} (h), da forma activa do Composto I, são sumariados na Tabela 3.

Tabela 3 – Parâmetros Farmacocinéticos Plasmáticos da Forma Activa de 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil]amino)fenilo]

Parâmetro	Protocolo de Tratamento		Razão (Alimentado:Jejuado)
	Jejuado	Alimentado	
$AUC (0-t_z) *$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	6,21 (46,9)	10,2 (19,0)	1,65
$AUC (0-\infty) *$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	7,97 (46,7)	12,5 (17,4)	1,57
$C_{\text{max}} *$ ($\mu\text{g/mL}$)	0,423 (37,1)	0,955 (26,1)	2,26
$t_{\text{max}} (h) ^+$	5,00 (2,00–6,00)	4,00 (2,00–6,00)	NA
$t_{1/2} (h) ^\ddagger$	16,5 (14,1–22,4)	15,4 (12,6–18,6)	0,935
* = média geométrica (coeficiente geométrico de % de variação) + = mediana (min-max) NA = não aplicável ‡ = média harmónica (min-max)			

A absorção da forma activa do Composto I foi relativamente lenta, com o tempo de concentração plasmática máxima observada ocorrendo entre as 4 e 5 horas, após administração do Composto I. Como é evidente a partir da Tabela 3, o tempo de

concentração plasmática máxima observada foi semelhante após administração do Composto I, com e sem alimento. Adicionalmente, a meia-vida da forma activa do Composto I foi determinada como sendo semelhante após administração do fármaco, com e sem alimento.

Vários dos parâmetros farmacocinéticos, contudo, foram afectados pela administração do Composto I com alimento. Estes incluem AUC_{0-t_z} , $AUC_{0-\infty}$ e C_{max} , que foram 65% 57% e 126% mais elevados, respectivamente, quando o Composto I foi administrado com alimento, em comparação com a administração de Composto I no estado jejuado. Estes aumentos são visivelmente evidentes quando a média geométrica das concentrações plasmáticas da forma activa do Composto I foi representada graficamente na forma linear na figura 1 e representada graficamente na forma semilogarítmica na Figura 2.

Os aumentos observados nos parâmetros farmacocinéticos, quando o Composto I é administrado com alimento, indicam um aumento na biodisponibilidade da forma activa do fármaco, quando comparados com a administração do fármaco em condições de jejum.

Por conseguinte, este exemplo demonstra que resulta um aumento na biodisponibilidade de um inibidor de CETP, quando o inibidor de CETP é administrado com alimento, em relação à administração sem alimento.

EXEMPLO 3

Este exemplo ilustra, adicionalmente, a absorção de um inibidor de CETP (e. g., Composto I), quando administrado numa composição farmacêutica de acordo com a invenção.

A indivíduos humanos Japoneses masculinos foram administrados 100 mg, 300 mg, 600 mg, 900 mg, 1200 mg, 1500 mg ou 1800 mg de Composto I, ou placebo, após um pequeno-almoço padrão. Os programas de administração, doseamento e amostragem foram coextensivos com os descritos no Exemplo 1. Os comprimidos foram preparados como descrito no Exemplo 1.

Os resultados de teste médios para os parâmetros farmacocinéticos plasmáticos da forma activa do Composto I, $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$), C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) e t_{max} (h), assim como $t_{1/2} \alpha$ (h) e $t_{1/2} \beta$, são sumariados na Tabela 4. $t_{1/2} \alpha$ significa a meia-vida na fase α da concentração plasmática da forma activa do Composto I e $t_{1/2} \beta$ significa a meia-vida na fase β da concentração plasmática da forma activa do Composto I.

Tabela 4 – Parâmetros Farmacocinéticos Plasmáticos da Forma Activa de 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil]amino)fenilo]

Parâmetro	Dose de Composto I						
	100 mg	300 mg	600 mg	900 mg	1200 mg	1500 mg	1800 mg
AUC (0-∞) (µg·h/mL)	0,120 ± 0,025	2,133 ± 0,846	10,458 ± 2,837	14,936 ± 5,113	24,197 ± 8,964	43,062 ± 14,923	40,057 ± 12,319
	(1,0)	(17,8)	(87,2)	(124,5)	(201,6)	(358,9)	(333,8)
C _{max} (µg/mL)	0,038 ± 0,013	0,254 ± 0,080	1,029 ± 0,378	1,716 ± 0,521	2,957 ± 1,136	5,467 ± 2,227	5,115 ± 1,550
	(1,0)	(6,7)	(27,1)	(45,2)	(77,8)	(143,9)	(134,6)
t _{max} (h)	2,3 ± 0,8	2,3 ± 0,8	4,3 ± 1,5	2,7 ± 1,0	4,0 ± 0,0	4,3 ± 0,8	2,7 ± 1,0
t _{1/2} α (h)	–	2,3 ± 0,4	2,7 ± 0,6	3,1 ± 0,3	2,7 ± 0,4	2,8 ± 0,4	2,6 ± 0,5
t _{1/2} β (h)	–	13,7 ± 5,1	15,1 ± 2,1	15,7 ± 2,1	11,8 ± 3,7	12,2 ± 1,5	11,9 ± 1,9

Como demonstrado pelos dados na Tabela 4, uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de CETP pode alcançar uma concentração plasmática máxima observada (C_{max}) do inibidor de CETP ou sua forma activa, na corrente sanguínea de um mamífero de, pelo menos, cerca de 0,1 µg/mL e uma área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC_{0-∞}) de, pelo menos, cerca de 0,5 µg·h/mL, a uma dose de 300 mg, quando administrada com alimento. Por exemplo, a uma dose de 300 mg de Composto I, a C_{max} foi cerca de 0,2 µg/mL e a AUC_{0-∞} foi cerca de 2 µg·h/mL.

Os dados na Tabela 4 também demonstram que uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de CETP pode alcançar uma concentração plasmática máxima observada (C_{\max}) de, pelo menos, cerca de 0,35 $\mu\text{g/mL}$ e uma área sob a curva de concentração plasmática-tempo ($\text{AUC}_{0-\infty}$) do inibidor de CETP ou sua forma activa, na corrente sanguínea de um mamífero de, pelo menos, cerca de 3,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, a uma dose de 600 mg, quando administrada com alimento. Por exemplo, a uma dose de 600 mg de Composto I, a C_{\max} foi cerca de 1 $\mu\text{g/mL}$ e a $\text{AUC}_{0-\infty}$ foi cerca de 10 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$.

Adicionalmente, os dados indicam que uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de CETP pode alcançar uma concentração plasmática máxima observada (C_{\max}) de, pelo menos, cerca de 0,8 $\mu\text{g/mL}$ e uma área sob a curva de concentração plasmática-tempo ($\text{AUC}_{0-\infty}$) de, pelo menos, cerca de 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, a uma dose de 900 mg, quando administrada com alimento. Por exemplo, a uma dose de 900 mg de Composto I, a C_{\max} foi cerca de 1,7 $\mu\text{g/mL}$ e a $\text{AUC}_{0-\infty}$ foi cerca de 15 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$.

EXEMPLO 4

Num estudo semelhante ao descrito no Exemplo 2, o efeito do alimento na absorção da forma activa do Composto I em doentes foi identificado num estudo concebido para comparar a biodisponibilidade de 600 mg de Composto I, oralmente administrado a voluntários masculinos Japoneses, com e sem alimento.

Os programas de administração, doseamento e amostragem foram coextensivos com os descritos no Exemplo 2. Contudo, aos doentes foram administrados 600 mg (em vez de 900 mg) de Composto I, com e sem alimento. Aos doentes foram administrados dois comprimidos de 300 mg cada. Os comprimidos foram preparados como descrito no Exemplo 1.

Os resultados de teste médios para os parâmetros farmacocinéticos plasmáticos da forma activa do Composto I, $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$), C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) e t_{max} (h), assim como $t_{1/2\alpha}$ (h) e $t_{1/2\beta}$, são sumariados na Tabela 5.

Tabela 5 – Parâmetros Farmacocinéticos Plasmáticos da Forma Activa de 2-metilpropanotioato de *S*-[2-([1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil)amino]fenilo]

Parâmetro	Protocolo de Tratamento	
	Jejuado	Alimentado
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g h/mL}$)	$5,395 \pm 1,413$ (0,52)	$10,458 \pm 2,837$ (1,00)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$0,316 \pm 0,061$ (0,31)	$1,029 \pm 0,378$ (1,00)
t_{max} (h)	$2,2 \pm 1,1$	$4,3 \pm 1,5$
$t_{1/2\alpha}$ (h)	$5,5 \pm 1,4$	$2,7 \pm 0,6$
$t_{1/2\beta}$ (h)	$20,6 \pm 3,0$	$15,1 \pm 2,1$

Os parâmetros farmacocinéticos, tais como concentração plasmática máxima observada (C_{\max}) e área sob a curva de concentração plasmática-tempo, desde o tempo zero até infinito ($AUC_{0-\infty}$), foram afectados pela administração de Composto I com alimento. O valor de C_{\max} após administração de 600 mg de Composto I foi 1,029 $\mu\text{g/mL}$, quando administrado com alimento e apenas 0,316 $\mu\text{g/mL}$, quando administrado sem alimento. O valor de $AUC_{0-\infty}$ após administração de 600 mg de Composto I foi 10,458 $\mu\text{g/mL}$, quando administrado com alimento e apenas 5,395 $\mu\text{g/mL}$, quando administrado sem alimento. Deste modo, a C_{\max} e $AUC_{0-\infty}$ foram cerca de 3 e 2 vezes mais elevadas, respectivamente, quando foi administrado aos doentes o inibidor de CETP com alimento, em comparação com sem alimento.

Os aumentos observados nos parâmetros farmacocinéticos, quando o Composto I é administrado com alimento, indicam que a forma activa do fármaco é mais facilmente absorvida quando administrada com alimento, tal como após uma refeição. Deste modo, a administração de um inibidor de CETP (*e. g.*, Composto I) com alimento resulta num aumento na biodisponibilidade da forma activa do fármaco, em relação à administração do inibidor de CETP em condições de jejum.

EXEMPLO 5

Este exemplo ilustra o efeito da administração de um inibidor de CETP (*e. g.*, Composto I) na actividade de CETP, quando administrado numa composição farmacêutica de acordo com a invenção.

A doentes humanos masculinos Caucasianos foram administrados oralmente 100 mg, 200 mg, 600 mg, 900 mg, 1200 mg, 1500 mg, 1800 mg de Composto I ou placebo, após o pequeno-almoço. Os programas de administração, doseamento e amostragem foram substancialmente semelhantes os descritos no Exemplo 1. Os comprimidos foram preparados como descrito no Exemplo 1.

O processo para determinar a actividade de CETP foi substancialmente semelhante aos processos descritos em Tollefson *et al.*, *Methods Enzymol.*, 129, 797-816 (1986) e Kato *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 264, 4082-4087 (1989).

A actividade de CETP e alterações da linha de base (pré-dose) foram medidas e os dados resultantes são sumariados na Tabela 6, como alteração de percentagem da linha de base.

Tabela 6 - Alterações Médias (D.P.) da Linha de Base (Pré-dose) na Actividade de CETP

Tratamento	Pré-dose	Percentagem de Alterações da Pré-dose (desvio-padrão)						
		1 h	2h	4h	6 h	8h	24 h	Pós-estudo
Placebo	90 (15,8)	-2 (2,4)	-1 (3,1)	0 (3,1)	-3 (3,0)	-3 (4,0)	2 (4,4)	0 (8,9)
100 mg Composto I	104 (15,4)	-2 (3,8)	-2 (3,4)	-5 (5,6)	-7 (3,0)	-6 (4,0)	-1 (5,3)	-5 (2,2)
300 mg Composto I	88 (10,4)	0 (2,1)	-7 (3,3)	-12 (4,3)	-13 (3,4)	-13 (3,4)	-6 (3,5)	2 (6,1)
600 mg Composto I	92 (22,9)	-3 (4,0)	-12 (5,9)	-29 (13,1)	-36 (13,4)	-36 (14,6)	-21 (10,3)	-6 (8,9)
900 mg Composto I	90 (17,2)	-3 (3,8)	-23 (14,1)	-48 (11,8)	-55 (9,9)	-53 (9,2)	-28 (5,2)	-5 (10,8)
1200 mg Composto I	88 (5,8)	-3 (2,4)	-17 (9,8)	-58 (6,3)	-71 (4,7)	-70 (5,4)	-43 (5,7)	-4 (8,8)
1500 mg Composto I	96 (12,4)	-3 (2,6)	-32 (21,6)	-72 (21,1)	-83 (9,7)	-81 (9,0)	-48 (6,1)	0 (49)
1800 mg Composto I	82 (16,0)	-3 (3,7)	-23 (14,7)	-67 (16,2)	-74 (15,2)	-71 (14,3)	-42 (10,9)	-5 (5,1)

Como demonstrado pelos dados na Tabela 6, uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de CETP pode alcançar uma diminuição na actividade de CETP de, pelo menos, cerca de 10% em relação a níveis de pré-dose, a uma dose de 300 mg. Por exemplo, 6 horas após a administração de 300 mg de Composto I, a actividade de CETP tinha diminuído em 13%.

Os dados na Tabela 6 também demonstram que uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de CETP pode alcançar uma diminuição na actividade de CETP de, pelo menos, cerca de 25% em relação a níveis de pré-dose, a uma dose de 600 mg. Por exemplo, 6 horas após a administração de 600 mg de Composto I, a actividade de CETP tinha diminuído em 36%.

Adicionalmente, os dados indicam que uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de CETP pode alcançar uma diminuição na actividade de CETP de, pelo menos, cerca de 35% em relação a placebo, a uma dose de 900 mg. Por exemplo, 6 horas após a administração de 900 mg de Composto I, a actividade de CETP tinha diminuído em 55%.

EXEMPLO 6

O efeito do alimento na absorção da forma activa de Composto I, em doentes masculinos Caucasianos, foi identificado num estudo concebido para comparar a actividade de CETP, após a administração oral de 900 mg de Composto I, com e sem alimento.

Os programas de administração, doseamento e amostragem foram substancialmente semelhantes os descritos no Exemplo 1.

O processo para determinar a actividade de CETP é descrito no Exemplo 5.

A actividade de CETP e alterações da linha de base (pré-dose) ao longo do tempo foram medidas e os dados resultantes são sumariados na Tabela 7. As alterações médias da linha de base (pré-dose), na actividade de CETP ao longo do tempo, são expostas na representação gráfica da Figura 3.

Tabela 7 - Alterações Médias (D.P.) da Linha de Base (Pré-dose) na Actividade de CETP

Protocolo de Tratamento	Pré-dose	Percentagem de Alterações da Pré-dose (desvio-padrão)						
		1 h	2h	4 h	6 h	8 h	24h	Pós-estudo (todos os indivíduos)
Alimentado	96 (17,0)	-1 (2,3)	-16 (13,2)	-44 (14,0)	-59 (11,1)	-58 (11,1)	-34 (7,5)	96
Jejuado	91 (16,0)	1 (2,2)	2 (2,4)	-4 (2,2)	-10 (3,1)	-15 (4,7)	-10 (3,8)	(17,4)

Foi observada uma clara diferença na actividade de CETP, quando o Composto I foi administrado com e sem alimento. A inibição da actividade de CETP foi muito mais marcada no protocolo de tratamento com alimento, em comparação com o protocolo de tratamento de jejum. Por exemplo, entre as 4 e 24 horas pós-dose, existiu uma diminuição significativa na actividade de CETP no estado alimentado versus jejuado. Essa diminuição na actividade de CETP indica biodisponibilidade aumentada da forma activa do fármaco, quando administrado com alimento, em comparação com a administração do fármaco sem alimento.

As relações entre concentrações plasmáticas da forma activa do Composto I e inibição da actividade de CETP, para os estados alimentado e jejuado, são ilustradas pelas representações gráficas das Figuras 4 e 5, respectivamente. À medida que as concentrações plasmáticas da forma activa do Composto I aumentavam, aumentava o efeito inibitório no CETP (*i. e.*, actividade de CETP diminuída).

EXEMPLO 7

Este exemplo ilustra, adicionalmente, o efeito da administração de um inibidor de CETP (*e. g.*, Composto I) na actividade de CETP, quando administrado numa composição farmacêutica de acordo com a invenção.

A doentes humanos masculinos Japoneses foram administrados oralmente 100 mg, 300 mg, 600 mg, 900 mg, 1200 mg, 1500 mg ou 1800 mg de Composto I ou placebo, após o pequeno-almoço.

Os programas de administração, doseamento e amostragem foram coextensivos com os descritos no Exemplo 1. Os comprimidos foram preparados como descrito no Exemplo 1.

As actividades relativas de CETP (calculadas como uma percentagem da actividade de CETP de linha de base) e desvios-padrão (DP) foram medidos e os dados resultantes são sumariados na Tabela 8.

Tabela 8 – Actividade Relativa de CETP

Tratamento	Pré-dose	Percentagem de Actividade de CETP em Relação a Pré-dose (desvio-padrão)						
		1 h	2h	4h	6h	8 h	24 h	Pós-estudo
Placebo	100 (0,0)	97,0 (3,4)	95,7 (4,3)	96,4 (3,8)	93,5 (3,1)	93,3 (4,0)	97,2 (5,7)	101,6 (9,6)
100 mg	100 (0,0)	96,2 (1,9)	92,0 (3,3)	93,2 (2,5)	90,4 (2,8)	90,4 (2,2)	99,2 (4,7)	99,2 (11,1)
300 mg	100 (0,0)	100,2 (3,9)	90,7 (5,5)	83,1 (4,2)	80,5 (3,9)	80,6 (5,6)	88,8 (3,8)	96,1 (9,9)
600 mg	100 (0,0)	100,4 (1,9)	87,8 (9,2)	52,6 (13,4)	37,6 (6,6)	39,1 (8,3)	65,5 (5,7)	102,9 (7,3)
900 mg	100 (0,0)	100,1 (2,9)	52,1 (9,3)	24,0 (9,0)	24,1 (8,1)	29,8 (7,9)	60,5 (7,6)	95,1 (5,6)
1200 mg	100 (0,0)	94,2 (2,0)	54,0 (17,0)	12,1 (5,5)	10,5 (3,6)	14,7 (4,3)	47,6 (8,2)	95,2 (8,8)
1500 mg	100 (0,0)	100,8 (3,3)	85,7 (13,2)	13,3 (7,9)	10,6 (1,7)	15,4 (2,1)	53,7 (5,7)	96,9 (6,8)
1800 mg	100 (0,0)	85,3 (11,5)	15,6 (8,7)	6,0 (1,7)	8,4 (0,9)	12,2 (1,4)	49,5 (3,0)	93,0 (6,6)

Como demonstrado pelos dados na Tabela 8, uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de CETP pode alcançar uma diminuição na actividade de CETP de, pelo menos, cerca de 10% em relação a níveis de pré-dose, a uma dose de 300 mg. Por exemplo, 6 horas após a administração de 300 mg de Composto I, a actividade de CETP é cerca de 80,5% do valor de pré-dose. Por conseguinte, a actividade de CETP diminuiu em cerca de 19,5% após a administração do Composto I.

Os dados na Tabela 8 também demonstram que uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de CETP pode alcançar uma diminuição na actividade de CETP de, pelo menos, cerca de 25% em relação a níveis de pré-dose, a uma dose de 600 mg. Por exemplo, 6 horas após a administração de 600 mg de Composto I, a actividade de CETP é apenas cerca de 38% do valor de pré-dose. Por conseguinte, a actividade de CETP diminuiu em cerca de 62% após a administração do Composto I.

Adicionalmente, os dados indicam que uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de CETP pode alcançar uma diminuição na actividade de CETP de, pelo menos, cerca de 35% em relação à actividade de CETP de pré-dose, a uma dose de 900 mg. Por exemplo, 4 horas após a administração de 900 mg de Composto I, a actividade de CETP é apenas cerca de 24% do valor de pré-dose. Deste modo, a actividade de CETP diminuiu em cerca de 76%.

EXEMPLO 8

Num estudo semelhante ao descrito no Exemplo 6, o efeito do alimento na absorção da forma activa de Composto I, em doentes masculinos Japoneses, foi identificado num estudo concebido para comparar a actividade relativa de CETP, após a administração oral de 600 mg de Composto I, com e sem alimento.

Os programas de administração, doseamento e amostragem foram coextensivos com os descritos nos Exemplos 1 e 6. Contudo, aos doentes foram administrados 600 mg (em vez de 900 mg, como no Exemplo 6) de Composto I, com e sem alimento. Aos doentes foram administrados dois comprimidos de 300 mg cada. Os comprimidos foram preparados como descrito no Exemplo 1.

As actividades relativas de CETP (calculadas como uma percentagem da actividade de CETP de linha de base) e desvios-padrão (DP) foram medidos e os dados resultantes são sumariados na Tabela 9.

Tabela 9 – Actividade Relativa de CETP

Protocolo de Tratamento	Pré-dose	Actividade de CETP em Relação a Pré-dose (desvio-padrão)						
		1 h	2h	4h	6h	8 h	24 h	Pós-estudo
Alimentado	100	100,4	87,8	52,6	37,6	39,1	65,5	102,9
	(0,0)	(1,9)	(9,2)	(13,4)	(6,6)	(8,3)	(5,7)	(7,3)
Jejuado	100	102,1	99,6	96,5	89,5	87,8	92,6	100,4
	(0,0)	(3,6)	(2,1)	(3,1)	(2,0)	(4,6)	(3,0)	(2,8)

Foi observada uma clara diferença na actividade relativa de CETP quando o Composto I foi administrado, com e sem alimento, consistente com os resultados discutidos no Exemplo 2. A inibição da actividade de CETP foi muito mais marcada no protocolo de tratamento com alimento, em comparação com o protocolo de tratamento de jejum. Por exemplo, entre as 4 e 24 horas pós-dose, existiu uma diminuição significativa na

actividade de CETP no estado alimentado versus jejuado. Especificamente, a inibição da actividade de CETP após a administração de Composto I com alimento, atingiu o seu pico às 6 horas pós-administração, com 37,6% de actividade de CETP em relação à linha de base. Em contraste, a inibição da actividade de CETP após a administração de Composto I com alimento, atingiu o seu pico às 8 horas pós-administração, com 87,8% de actividade de CETP em relação à linha de base. Essa diminuição na actividade relativa de CETP, após a administração de Composto I com alimento, indica biodisponibilidade aumentada da forma activa do fármaco, quando administrado com alimento, em comparação com a administração do fármaco sem alimento.

EXEMPLO 9

Este exemplo ilustra o efeito da administração de Composto I na actividade de CETP e níveis lipídicos em indivíduos saudáveis.

Cerca de 200 voluntários (homens e mulheres) foram aleatorizados para receberem placebo ou para receberem 300 mg (dose baixa), 600 mg (dose média) ou 900 mg (dose elevada) de Composto I, por dia, durante 4 semanas. Cada doente tomou três comprimidos após o pequeno-almoço, todos os dias, durante 4 semanas. Os doentes tomaram três comprimidos de placebo (placebo); um comprimido de 300 mg e dois comprimidos de placebo (dose baixa); dois comprimidos de 300 mg e um comprimido de placebo (dose média); ou três comprimidos de 300 mg (dose elevada). A preparação de comprimidos foi como descrita como no Exemplo 1.

O período de testagem consistiu num (a) período inicial de 4 semanas, seguido de (b) 4 semanas de tratamento e (c) 4 semanas de monitorização. As amostras de sangue foram retiradas após um jejum de um dia para o outro. Para os ensaios de actividade de CETP, o sangue foi retirado antes da toma do Composto I e durante e após tratamento. O HDL-C foi determinado com um reagente de precipitação de heparina $MnCl_2$ e o LDL-C foi calculado pela fórmula de Friedewald (*ver*, de Grooth *et al.*, *supra*). A actividade de CETP foi medida como descrito no Exemplo 5.

A Tabela 10 descreve os valores das propriedades ensaiadas ((média) \pm desvio-padrão) na linha de base (*i. e.*, antes da administração de Composto I). A Tabela 11 descreve as alterações absolutas nas propriedades ensaiadas, após 4 semanas de tratamento. Os dados apontam para alterações absolutas da linha de base (*i. e.*, antes da administração de Composto I) na actividade de CETP, colesterol total (TC), HDL-C, LDL-C e razão colesterol total/HDL-C (TC/HDL-C) são proporcionados abaixo. A análise foi feita através do ajuste de um modelo de ANOVA, com efeitos de tratamento separados para os quatro grupos (*i. e.*, placebo, 300 mg, 600 mg ou 900 mg de Composto I).

Tabela 10 – Características de Linha de Base

Propriedade Ensaçada	Protocolo de Tratamento			
	Placebo (n= 50)	300 mg (n=48)	600 mg (n=48)	900 mg (n=52)
Actividade de CETP (% de controlo)	92,0±23,9	90,0±18,6	89,9±17,7	95,2±19,4
TC (mmol/L)	5,6±1,1	5,9±1,0	5,7±1,0	5,9±0,9
HDL-C (mmol/L)	1,16±0,23	1,16±0,20	1,21±0,25	1,16±0,24
LDL-C (mmol/L)	3,8±1,0	4,1±0,9	3,7±0,9	3,9±0,9
Razão TC/HDL-C	5,0±1,4	5,3±1,4	4,9±1,3	5,3±1,4

Tabela 11 – Alterações Absolutas nas Propriedades Ensaçadas de Acordo com a Dose de 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclo-hexil]carbonil]amino)fenilo] após 4 Semanas de Tratamento

Propriedade Ensaçada	Protocolo de Tratamento			
	Placebo (n=50)	300 mg (n=48)	600 mg (n=47)	900 mg (n=52)
Actividade de CETP (% do controlo)	0,9±13,2	-15,4±11,9 [†]	-29,6±19,5 [†]	-37,2±17,6 [†]
TC (mmol/L)	0,0±0,5	-0,1±0,5	0,0±0,6	0,0±0,6
HDL-C (mmol/L)	0,04±0,15	0,18±0,15 [†]	0,3±0,22 [†]	0,40±0,29 [†]
LDL-C (mmol/L)	-0,1±0,5	-0,2±0,5	-0,2±0,6	-0,3±0,6*
Razão TC/HDL-C	-0,2±0,6	-0,7±0,8 [†]	-0,9±0,8 [†]	-1,2±0,7 [†]
* P≤0,01; [†] P≤0,001; [‡] P≤0,0001 (cada grupo versus placebo)				

Como demonstrado pelos dados nas Tabelas 10 e 11, uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de CETP pode alcançar um aumento nos níveis de HDL-C de cerca de 10% cerca de 15% e cerca de 20% a níveis de dose de 300 mg, 600 mg e 900 mg de Composto I, respectivamente, após tratamento diário durante 4 semanas. Por exemplo, os níveis de HDL-C foram aumentados em cerca de 15% cerca de 26% e cerca de 34% em relação a níveis de linha de base dos grupos de tratamento de 300 mg, 600 mg e 900 mg, respectivamente.

As Tabelas 10 e 11 também ilustram que a razão TC/HDL-C pode ser diminuída em cerca de 5% cerca de 10% e cerca de 15% a níveis de dose de 300 mg, 600 mg e 900 mg de Composto I, respectivamente, após tratamento diário durante 4 semanas. Por exemplo, as razões TC/HDL-C foram diminuídas em cerca de 13% cerca de 18% e cerca de 23% em relação a níveis de linha de base dos grupos de tratamento de 300 mg, 600 mg e 900 mg, respectivamente.

Os dados nas Tabelas 10 e 11 também demonstram que uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de CETP pode alcançar uma diminuição na actividade de CETP de, pelo menos, cerca de 10% cerca de 25% e cerca de 35% em relação a níveis de pré-dose, a níveis de dose de 300 mg, 600 mg ou 900 mg do inibidor de CETP (e. g., Composto I), respectivamente, após administração diária do inibidor de CETP, com alimento, durante 4 semanas. Por exemplo, a actividade de CETP diminuiu em cerca de 17% cerca de 33% e cerca de 39% em relação a níveis de linha de base dos grupos de tratamento de 300 mg, 600 mg e 900 mg, respectivamente.

EXEMPLO 10

O exemplo seguinte ilustra o método de preparação da formulação compreendendo 300 mg de Composto I, descrito no Exemplo 1.

Na Etapa 1, o Composto I foi pulverizado por moinho de jacto. Foi testada uma distribuição de tamanho de partícula inferior a cerca de 10 μm (e. g., cerca de 5 μm) de Composto I pulverizado, através da utilização de um controlo em processo.

Na Etapa 2, o Composto I pulverizado foi misturado com crospovidona por tambor misturador, resultando num pó misturado.

Na Etapa 3, o pó misturado da Etapa 2 foi passado através de um crivo N° 12, aproximadamente três vezes.

Na Etapa 4, o pó crivado, misturado, da Etapa 3 foi pré-misturado por granulador húmido.

Na Etapa 5, hidroxipropilmetilcelulose 2910 foi dissolvida em água purificada, utilizando um misturador de hélice.

Na Etapa 6, o pó misturado da Etapa 4 foi granulado, utilizando a solução da Etapa 5 como um aglutinante no granulador húmido. Esta etapa produziu quatro lotes de material granulado.

Na Etapa 7, dois dos quatro lotes de material granulado da Etapa 6 foram transferidos para um secador de leito fluidizado e secos. O processo foi repetido para os dois lotes restantes.

Na Etapa 8, o material granulado da Etapa 7 foi passado através de um crivo N° 22. O teor de humidade e distribuição de tamanho de partícula foram testados por um controlo em processo.

Na Etapa 9, a totalidade do material granulado da Etapa 8 foi misturado por tambor misturador.

Na Etapa 10, o material granulado da Etapa 9 foi misturado com hidroxipropilcelulose de substituição baixa por tambor misturador, para produzir material granulado misturado.

Na Etapa 11, o material granulado misturado da Etapa 10 foi misturado com talco e estearato de magnésio por tambor misturador. A uniformidade de conteúdo, volume específico e ângulo de repouso foram testados por um controlo em processo.

Na Etapa 12, o material granulado misturado foi comprimido por uma máquina de produção de comprimidos. Foram ensaiados a uniformidade de conteúdo, dureza, espessura e friabilidade de comprimido. Adicionalmente, foram realizados testes de dissolução e variação de peso.

Este exemplo demonstra que uma formulação compreendendo 300 mg de Composto I, hidroxipropilmetilcelulose 2910, talco, estearato de magnésio, crospovidona e hidroxipropilcelulose de substituição baixa (como descritos no Exemplo 1) pode ser formada numa forma de dosagem oral.

A utilização dos termos “um” e “uma”, “o” e “a” semelhantes, no contexto de descrição da invenção (especialmente no contexto das seguintes reivindicações), deve ser interpretada como abrangendo o singular e o plural, salvo indicação aqui em

contrário, ou claramente contradito pelo contexto. Os termos “compreendendo”, “tendo”, “incluindo” e “contendo” devem ser interpretados como termos abertos (*i. e.*, significando “incluindo mas não limitado a”), salvo nota em contrário. Pretende-se que a recitação de gamas de valores presentes seja meramente para servir como um método abreviado de referência individual a cada valor separado abrangido pela gama, salvo aqui indicação em contrário, e cada valor separado é aqui incorporado na especificação, como se fosse aqui individualmente recitado. Todos os métodos aqui descritos podem ser realizados em qualquer ordem adequada, salvo aqui indicação em contrário ou de outro modo claramente contradito pelo contexto. A utilização de todos e quaisquer exemplos, ou linguagem exemplificativa (*e. g.*, “tal como”) aqui proporcionada, pretende apenas esclarecer melhor a invenção.

Lisboa, 24 de Janeiro de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica compreendendo o inibidor de proteína de transferência de éster de colesterol 2-metilpropanotioato de S-[2-([[1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil]amino)fenilo] e crospovidona.
2. Composição da reivindicação 1, em que o inibidor de proteína de transferência de éster de colesterol e crospovidona estão numa razão em peso de cerca de 2:1 a cerca de 9:1.
3. Composição da reivindicação 1 ou 2, em que o 2-metilpropanotioato de S-[2-([[1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil]amino)fenilo] é substancialmente cristalino.
4. Composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 1 a 3, para utilização no tratamento ou profilaxia de um distúrbio cardiovascular.
5. Composição farmacêutica para utilização da reivindicação 4, em que o distúrbio cardiovascular é seleccionado do grupo consistindo em aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, lesão de reperfusão, restenose após angioplastia, hipertensão e complicações vasculares de diabetes, obesidade ou endotoxemia.

6. Composição farmacêutica para utilização da reivindicação 4, em que o distúrbio cardiovascular é seleccionado do grupo consistindo em doença cardiovascular, doença coronária cardíaca, doença das artérias coronárias, hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aterosclerose, hipertensão, hipertrigliceridemia, hiperlipidoproteinemia, doença vascular periférica, angina, isquemia e enfarte do miocárdio.
7. Composição farmacêutica para utilização da reivindicação 4, em que uma concentração máxima do inibidor de proteína de transferência de éster de colesterol ou sua forma activa, na corrente sanguínea de um mamífero é, pelo menos, cerca de 0,35 µg/mL após tratamento, em relação a antes de tratamento, quando o inibidor de proteína de transferência de éster de colesterol é administrado a uma dose diária de 600 mg com alimento.
8. Composição farmacêutica para utilização da reivindicação 4, em que uma concentração máxima do inibidor de proteína de transferência de éster de colesterol ou sua forma activa, na corrente sanguínea de um mamífero é, pelo menos, cerca de 0,8 µg/mL após tratamento, em relação a antes de tratamento, quando o inibidor de proteína de transferência de éster de colesterol é administrado a uma dose diária de 900 mg com alimento.
9. Composição farmacêutica para utilização da reivindicação 4, em que uma área sob a curva de concentração plasmática-tempo $AUC_{0-\infty}$ do inibidor de proteína de transferência de éster de colesterol, ou sua forma activa, na corrente

sanguínea de um mamífero é, pelo menos, cerca de 3,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ após tratamento, em relação a antes de tratamento, quando o inibidor de proteína de transferência de éster de colessterilo é administrado a uma dose diária de 600 mg com alimento.

10. Composição farmacêutica para utilização da reivindicação 4, em que uma área sob a curva de concentração plasmática-tempo $\text{AUC}_{0-\infty}$ do inibidor de proteína de transferência de éster de colessterilo ou sua forma activa, na corrente sanguínea de um mamífero é, pelo menos, cerca de 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ após tratamento, em relação a antes de tratamento, quando o inibidor de proteína de transferência de éster de colessterilo é administrado a uma dose diária de 900 mg com alimento.
11. Composição farmacêutica para utilização da reivindicação 4, em que a actividade de proteína de transferência de éster de colessterilo na corrente sanguínea de um mamífero é inibida após tratamento em, pelo menos, cerca de 25% em relação à actividade de CETP antes de tratamento, quando o inibidor de proteína de transferência de éster de colessterilo é administrado a uma dose diária de 600 mg com alimento.
12. Composição farmacêutica para utilização da reivindicação 4, em que a actividade de proteína de transferência de éster de colessterilo na corrente sanguínea de um mamífero é inibida após tratamento em, pelo menos, cerca de 35% em relação à actividade de CETP antes de tratamento, quando o inibidor de proteína de transferência de éster de

colesterilo é administrado a uma dose diária de 900 mg com alimento.

Lisboa, 24 de Janeiro de 2012

FIG. 1

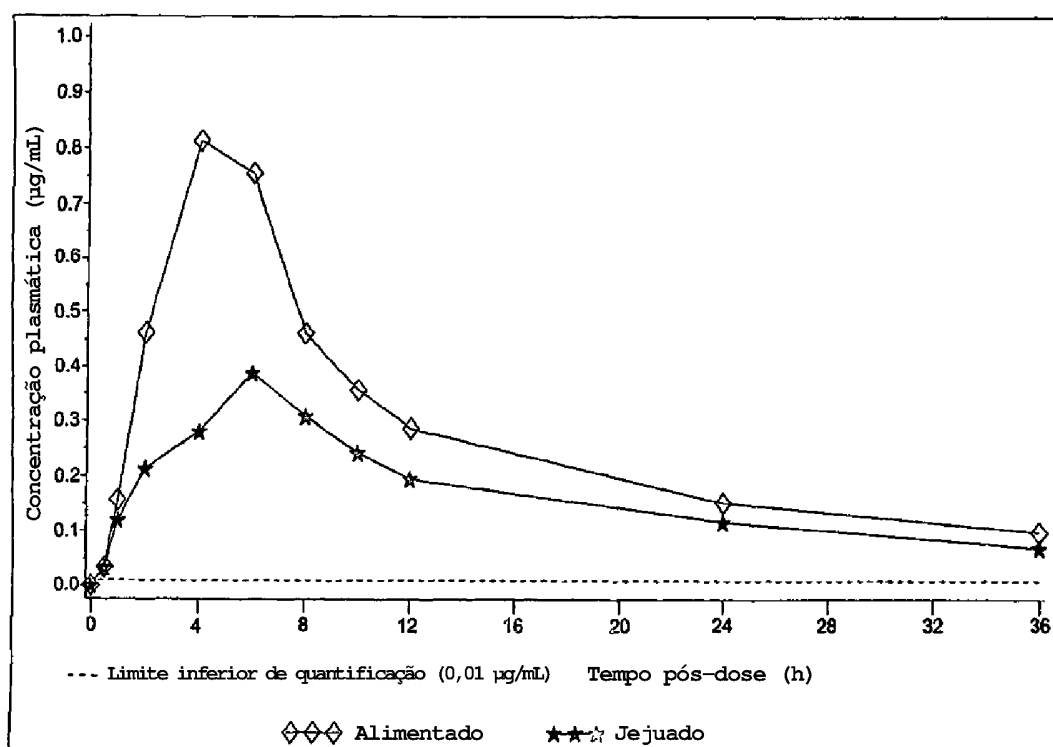


FIG. 2

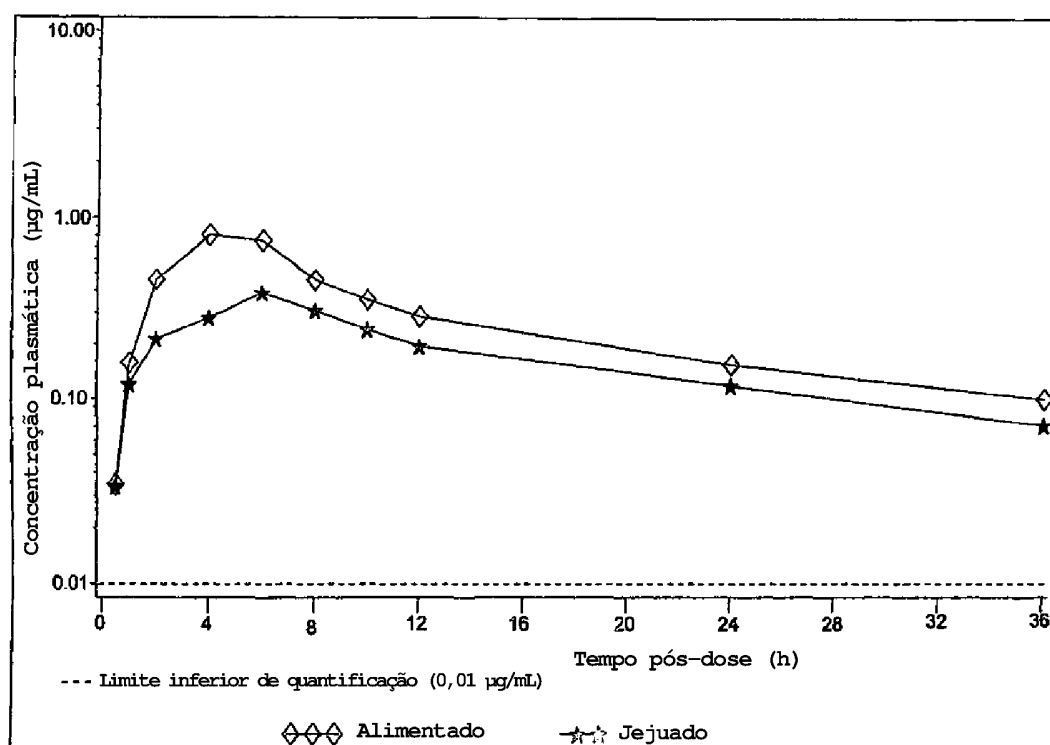


FIG. 3

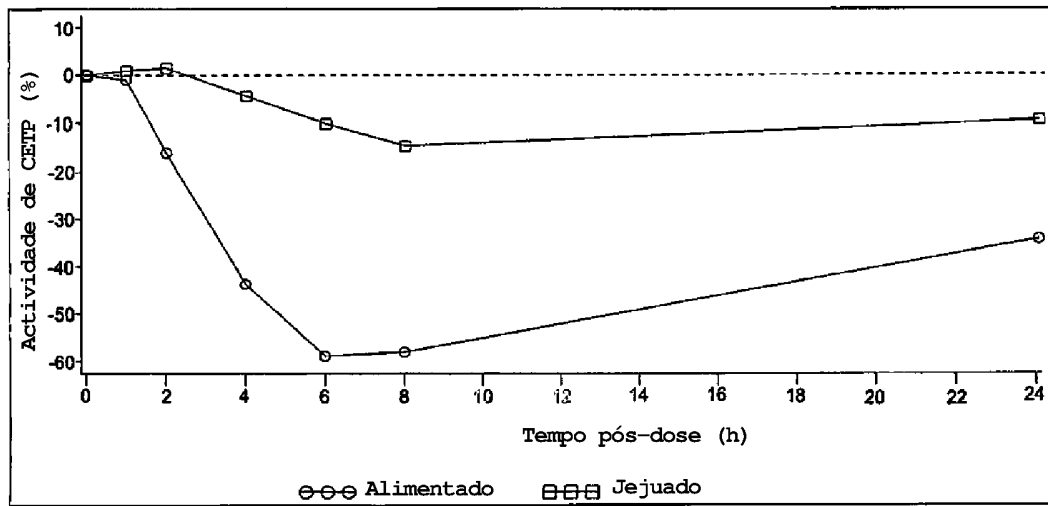


FIG. 4

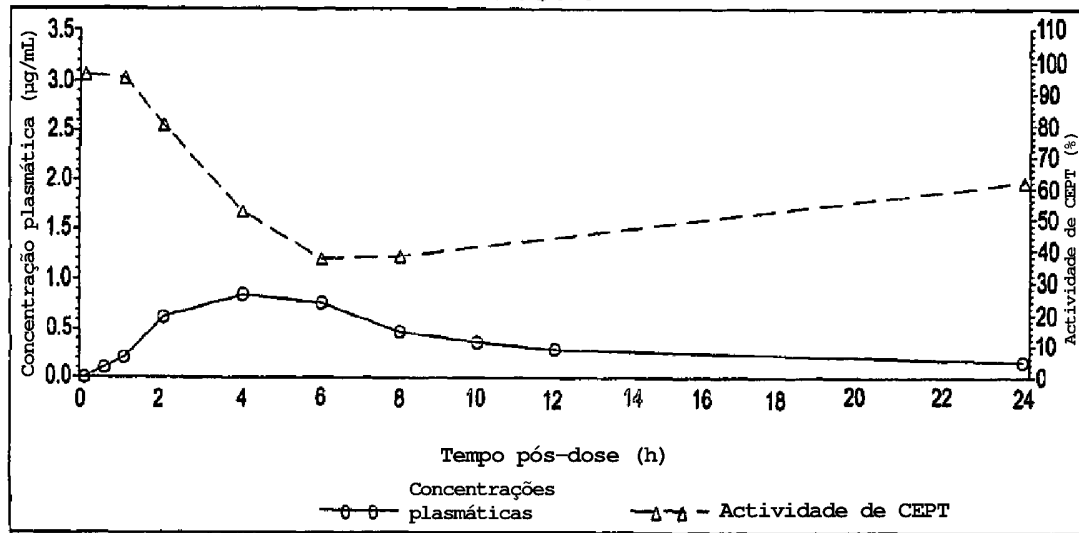
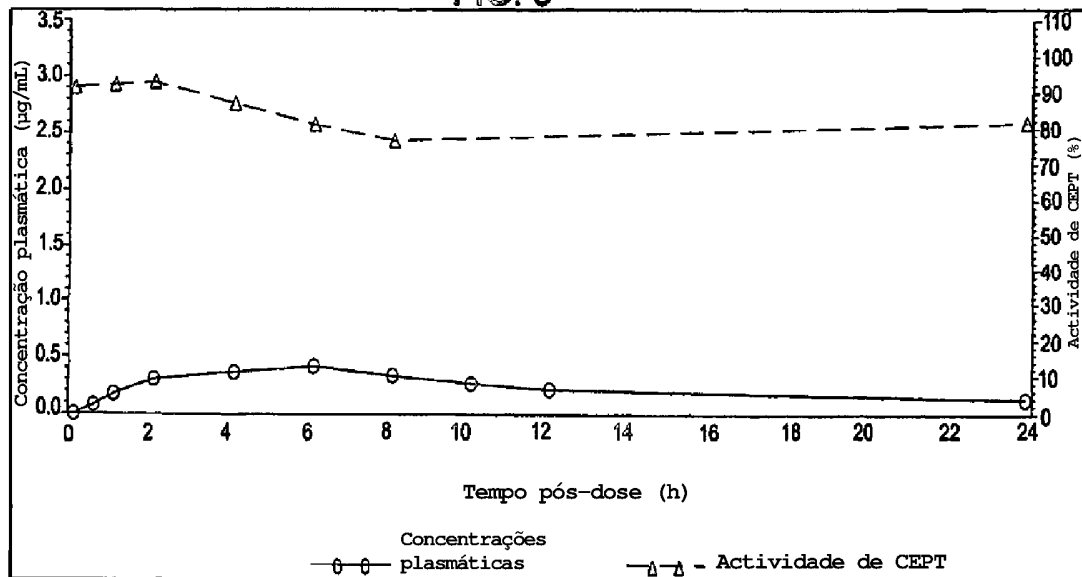


FIG. 5



RESUMO

"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE INIBIDORES DE CETP"

A invenção proporciona composições farmacêuticas compreendendo um inibidor de proteína de transferência de éster de colesterilo (CETP) e um aditivo de melhoramento de concentração insolúvel em água, que apresentam biodisponibilidade melhorada. A invenção também proporciona métodos de tratamento de distúrbios cardiovasculares, compreendendo a administração das composições farmacêuticas compreendendo um inibidor de CETP.