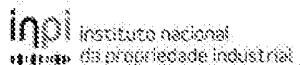

(11) Número de Publicação: **PT 1919466 E**



(51) Classificação Internacional:

A61K 31/22 (2011.01) **A61K 31/366** (2011.01)
A61K 31/40 (2011.01) **A61K 31/404** (2011.01)
A61K 31/44 (2011.01) **A61K 31/455** (2011.01)
A61K 31/47 (2011.01) **A61K 31/505** (2011.01)
A61K 31/55 (2011.01) **A61K 45/06** (2011.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2006.07.11**

(30) Prioridade(s): **2005.07.11 US 698292 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2008.05.14**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.03.07**
097/2012

(73) Titular(es):

CORTRIA CORPORATION
250 FIRST AVENUE NEEDHAM, MA 02494 US

(72) Inventor(es):

JERZY GEBICKI
STEFAN CHLOPICKI
ROBERT BENDER

PL
PL
CA

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÕES PARA TRATAMENTO DE ANORMALIDADES DE LIPOPROTEÍNA
COMPREENDENDO UMA ESTATINA E UM DERIVADO DE METILNICOTINAMIDA**

(57) Resumo:

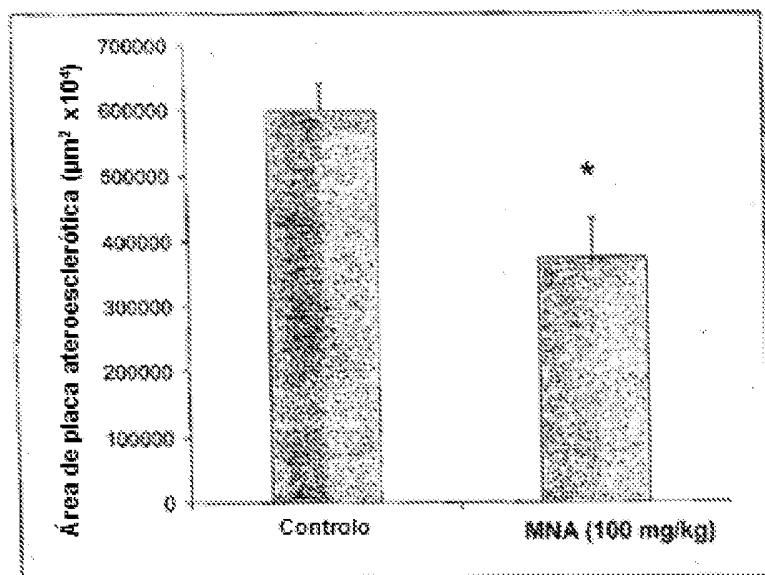
O PRESENTE INVENTO É DIRIGIDO A DERIVADOS DE NICOTINAMIDA, E À SUA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE ANORMALIDADES DE LIPOPROTEÍNA, SOZINHOS OU EM COMBINAÇÃO COM UMA ESTATINA.

RESUMO

"Formulações para tratamento de anormalidades de lipoproteína compreendendo uma estatina e um derivado de metilnicotinamida"

O presente invento é dirigido a derivados de nicotinamida, e à sua utilização no tratamento de anormalidades de lipoproteína, sozinhos ou em combinação com uma estatina.

Efeito de MNA na progressão de aterosclerose em ratinhos ApoE/LDLR^{-/-}



DESCRIÇÃO

"Formulações para tratamento de anormalidades de lipoproteína compreendendo uma estatina e um derivado de metilnicotinamida"

Campo técnico

O presente invento refere-se a uma combinação de uma estatina e de um derivado de nicotinamida que pode ser utilizada em terapia, em particular para tratamento de dislipidemia ou aterosclerose.

Antecedentes do invento

Tem sido claro desde há várias décadas que colesterol total elevado, triglicéridos elevados, colesterol de lipoproteína de alta densidade baixo, colesterol de lipoproteína de baixa densidade normal a elevado, ou partículas de lipoproteína de baixa densidade pequenas estão relacionados com uma variedade de doenças, condições e perturbações.

A evidência relacionando colesterol elevado no soro com doença cardíaca coronária é esmagadora (Badimon *et al.*, *Circulation*, 86 Supl. III, 1992, 86-94). O colesterol na circulação é transportado por lipoproteínas no plasma, que são partículas complexas de lípido e proteína que transportam lípidos no sangue. A lipoproteína de baixa densidade (LDL) e a lipoproteína de alta densidade (HDL) são as principais proteínas transportadoras de colesterol. Pensa-se que a LDL é responsável pela entrega de colesterol a partir do fígado, onde é sintetizada ou obtida a partir de fontes da dieta, a tecidos extra-hepáticos. O termo "transporte de colesterol reverso" descreve o transporte de colesterol a partir dos tecidos extra-hepáticos para o fígado, onde é catabolizado e eliminado. Pensa-se que as partículas de HDL no plasma desempenham um papel importante no processo de transporte reverso, actuando como captadores (*scavengers*) de colesterol nos tecidos. De modo análogo, a HDL é também responsável pela remoção de lípido não colesterol, colesterol oxidado e outros produtos oxidados a partir da corrente sanguínea. A aterosclerose, por exemplo,

é uma doença lentamente progressiva, caracterizada pela acumulação de colesterol na parede arterial. Evidência convincente suporta a convicção de que lípidos depositados em lesões ateroscleróticas são derivados principalmente de lipoproteínas contendo apolipoproteína B (apo B) no plasma, que incluem quilomicrons, CLDL, IDL e LDL. Ver Badimon *et al.*, 1992, *Circulation* 86: (Supl. 111) 86-94. A lipoproteína contendo apoB, e em particular a LDL, ficou conhecida popularmente como o "mau" colesterol. Em contraste, os níveis de HDL no soro estão correlacionados inversamente com a doença cardíaca coronária. De facto, níveis de HDL elevados no soro são considerados como um factor de risco negativo. Coloca-se a hipótese de um nível elevado de HDL do plasma não apenas ser protector contra a doença da artéria coronária, mas poder realmente induzir regressão da placa aterosclerótica. Ver Dansky e Fisher, 1999, *Circulation* 100: 1762-3. Assim, a HDL ficou conhecida popularmente como o "bom" colesterol.

Adicionalmente, a dislipidemia é causada por vários factores incluindo, mas não limitados a, colesterol total elevado, triglicéridos elevados, colesterol de lipoproteína de alta densidade baixo, colesterol de lipoproteína de baixa densidade normal a elevado, ou partículas de lipoproteína de baixa densidade pequenas.

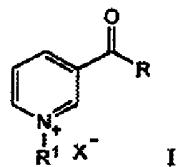
A US-A-5 260 305 e a WO 99/06046 revelam que o ácido nicotínico ou seus derivados de ácido relacionados podem ser utilizados em conjunto com estatinas para tratamento de hiperlipidemia, redução do nível de colesterol no soro, e inibição ou tratamento de aterosclerose.

Assim, existe uma necessidade continuada de encontrar novos agentes terapêuticos para tratar dislipidemia. Por conseguinte, existe uma grande necessidade de desenvolver compostos e composições farmacêuticas que elevarão os níveis de HDL, diminuirão os níveis de LDL e/ou diminuirão os níveis de triglicéridos num sujeito.

Sumário do invento

Deste modo, num aspecto, o invento proporciona uma composição farmacêutica compreendendo uma estatina e um sal

de 1-metilnicotinamida de Fórmula I:



onde R representa NH_2 ; R' representa metilo; e X^- é um contra-anião fisiologicamente adequado.

Em particular, o sal é cloreto, benzoato, salicilato, acetato, citrato ou lactato.

Preferivelmente, o sal de Fórmula I é cloreto de 1-metilnicotinamida, citrato de 1-metilnicotinamida ou lactato de 1-metilnicotinamida.

Numa concretização, a estatina é mevastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina, ou pentostatina, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, solvato, clatrato, polimorfo, pró-fármaco, ou seu metabolito farmacologicamente activo.

Noutro aspecto, o invento proporciona uma combinação compreendendo uma estatina e um sal de 1-metilnicotinamida de Fórmula I como definido acima para utilização em terapia.

Noutro aspecto, o invento proporciona a utilização de uma combinação compreendendo uma estatina e um sal de 1-metilnicotinamida de Fórmula I como definido acima para preparação de uma composição farmacêutica para tratamento de dislipidemia ou aterosclerose.

Noutro aspecto, o invento proporciona uma combinação compreendendo uma estatina e um sal de 1-metilnicotinamida de Fórmula I como definido acima para utilização no tratamento de dislipidemia ou aterosclerose.

Numa concretização, a estatina e o sal de Fórmula I são co-administrados ao sujeito. Noutra concretização, a estatina e o sal de Fórmula I são administrados

sequencialmente ao sujeito. Noutra concretização, a estatina e o sal de Fórmula I são administrados oralmente, nasalmente, rectalmente, parentericamente, bucalmente, sublingualmente ou topicamente.

Noutra concretização, a estatina e o sal de Fórmula I são formulados utilizando um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis escolhidos entre amido, açúcar, celulose, diluente, agente de granulação, lubrificante, ligante, agente desintegrante, agente molhante, emulsionante, agente corante, agente de libertação, agente de revestimento, agente edulcorante, agente aromatizante, agente perfumante, conservante, antioxidante, plastificante, agente gelificante, espessante, endurecedor, agente de solidificação, agente de suspensão, tensioactivo, humectante, transportador, estabilizante, ou uma sua combinação. Noutra concretização, a estatina e o sal de Fórmula I são cada um administrados de uma a cinco vezes ao dia. Noutra concretização, a estatina e o sal de Fórmula I são cada um administrados uma vez ao dia. Ainda noutra concretização, o sujeito é um mamífero. Noutra concretização, o sujeito é um humano. Noutra concretização, a composição farmacêutica compreende adicionalmente um transportador, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

Noutra concretização, o invento proporciona uma composição farmacêutica, em conjunto com um ou mais transportadores, diluentes ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Noutra concretização, o invento proporciona uma composição farmacêutica onde a composição farmacêutica está em forma de comprimido. Ainda noutra concretização, a composição farmacêutica está em forma de cápsula. Noutra concretização, a composição farmacêutica está em forma de libertação controlada ou libertação prolongada.

A composição ou combinação do invento podem ser utilizadas para tratamento de aterosclerose num sujeito necessitado do mesmo por administração ao sujeito de uma composição farmacêutica compreendendo uma estatina e um sal de Fórmula I. Noutra concretização, a composição ou combinação do invento podem ser utilizadas para diminuir os

níveis de colesterol LDL num sujeito necessitado do mesmo por administração ao sujeito de uma composição farmacêutica compreendendo uma estatina e um sal de Fórmula I. Ainda noutra concretização, a composição ou combinação do invento podem ser utilizadas para elevar os níveis de colesterol HDL num sujeito necessitado do mesmo administrando ao sujeito uma composição farmacêutica compreendendo uma estatina e um sal de Fórmula I.

Numa concretização do invento, o sal de Fórmula I é administrado em primeiro lugar seguido pela administração da estatina. Noutra concretização do invento, a estatina é administrada em primeiro lugar seguida pela administração do sal de Fórmula I. Ainda noutra concretização do invento, a estatina e o sal de Fórmula I são administrados simultaneamente.

Numa concretização particular, a dislipidemia é um nível de HDL baixo, um nível de LDL elevado ou colesterol total elevado, ou qualquer sua combinação.

Noutra concretização, a dislipidemia está associada com aterosclerose.

Breve descrição dos desenhos

A Figura 1 demonstra que o MNA diminui os níveis de triglicéridos em ratos alimentados com dieta hipertrigliceridémica.

A Figura 2 demonstra que o MNA retarda a progressão da aterosclerose em ratinhos apoE/LDLR^{-/-}.

Descrição detalhada do invento

É bem conhecido que o ácido nicotínico (NAc) em doses elevadas possui propriedades importantes na correção do perfil de lipoproteína (*i.e.* o tratamento de anormalidades de lipoproteína), sobretudo por redução dos níveis de triglicéridos (TG) e elevação dos níveis de HDL. A principal desvantagem da terapia de ácido nicotínico está associada aos seus efeitos secundários. Muito frequentemente observam-se vasodilatação cutânea e rubor.

Estudos realizados pelos presentes inventores demonstraram que um sal de piridínio, nomeadamente, metilnicotinamida (MNA) é uma molécula que pode ser utilizada para o tratamento de anormalidades de lipoproteína. A MNA é ligada como uma molécula catiónica a heparina imobilizada em Sepharose (ver e.g., Pedido de Patente Internacional N.º PCT/EP2005/050057). Constatou-se que a MNA liberta PGI₂ e é citoprotectora para várias linhas de células. Adicionalmente, a MNA é quimicamente muito estável, não tóxica e muito bem tolerada.

As estatinas são uma família de compostos que são usualmente inibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA)-redutase, a enzima limitante da velocidade na biossíntese do colesterol. Como inibidores de HMG-CoA-redutase, as estatinas são capazes de reduzir os níveis de colesterol no plasma em várias espécies de mamíferos, incluindo humanos e são por isso eficazes no tratamento de hipercolesterolemia.

Definições

Estas e outras concretizações do invento serão descritas por referência às definições seguintes que, por conveniência, são aqui compiladas.

Os termos "dislipidemia" e "aterosclerose" como aqui utilizados descrevem doenças e perturbações que podem ser tratadas ou prevenidas (ou um sintoma de uma tal doença ou perturbação que pode ser reduzido) pelas composições do invento. Em particular, a dislipidemia é causada por colesterol total elevado, triglicéridos elevados, colesterol de lipoproteína de alta densidade baixo, colesterol de lipoproteína de baixa densidade normal a elevado, ou partículas de lipoproteína de baixa densidade pequenas num sujeito, ou qualquer sua combinação. Foi mostrado que estes factores desempenham um papel numa variedade de doenças e perturbações, incluindo, mas não limitadas a, uma perturbação associada ao desenvolvimento e progressão de atherosclerose (e.g., hipertensão, diabetes ou obesidade).

Numa concretização particular, a aterosclerose está associada a um evento cardiovascular agudo, em particular morte cardíaca súbita, síndrome coronária aguda (incluindo doença cardíaca coronária instável e enfarte do miocárdio), a necessidade de angioplastia coronária, cirurgia de bypass coronário e aórtico (CABG), qualquer tipo de cirurgia com circulação extracorpóral, ataque isquémico ou revascularização da circulação periférica.

Noutra concretização particular, a aterosclerose pode ser tratada em pacientes com doença coronária crónica, episódio cerebrovascular isquémico ou arteriosclerose das extremidades, incluindo a obliterante.

Formas particulares de dislipidemia são a hipercolesterolemia ou a hipertrigliceridemia.

Numa concretização particular do invento, a dislipidemia pode ser tratada por elevação dos níveis de HDL num sujeito, diminuição dos níveis de LDL num sujeito, diminuição dos triglicéridos num sujeito, e/ou diminuição do colesterol total num sujeito por administração ao sujeito necessitado do mesmo da composição ou combinação do invento.

O termo "tratamento" ou "tratando", como aqui utilizado, é definido como a aplicação ou administração de um agente terapêutico, *i.e.*, um sal de Fórmula I em combinação com uma estatina, a um sujeito, que tem dislipidemia, um sintoma de dislipidemia ou uma predisposição em relação a dislipidemia, com o propósito de curar, sarar, aliviar, atenuar, alterar, remediar, melhorar, beneficiar ou afectar a dislipidemia ou os sintomas de dislipidemia. Estes tratamentos podem ser especificamente configurados ou modificados, com base no conhecimento obtido na área da farmacogenómica.

O termo "sujeito" inclui organismos vivos nos quais a dislipidemia ou aterosclerose podem ocorrer, ou que são susceptíveis a dislipidemia. O termo "sujeito" inclui animais (*e.g.*, mamíferos, *e.g.*, gatos, cães, cavalos, porcos, vacas, cabras, ovelhas, roedores, *e.g.*, ratinhos ou ratos, coelhos, esquilos, ursos, primatas (*e.g.*, chimpanzés, macacos, gorilas e humanos)), bem como galinhas, patos,

gansos, e suas espécies transgénicas. A administração das composições do presente invento a um sujeito a ser tratado pode ser realizada utilizando procedimentos conhecidos, em dosagens e durante períodos de tempo eficazes para inibir a dislipidemia no sujeito. Uma quantidade eficaz necessária do composto terapêutico para conseguir um efeito terapêutico pode variar de acordo com factores tais como o estado da doença ou perturbação no sujeito, a idade, sexo e peso do sujeito, e a capacidade do composto terapêutico para inibir a dislipidemia no sujeito. Os regimes de dosagem podem ser ajustados para proporcionar a resposta terapêutica óptima. Por exemplo, podem ser administradas diariamente várias doses divididas ou a dose pode ser reduzida proporcionalmente como indicado pelas exigências da situação terapêutica. Um exemplo não limitante de uma gama de dose eficaz para um composto terapêutico do invento (*i.e.* MNA) está entre 1 e 500 mg/kg de peso corporal/por dia. Uma pessoa competente na especialidade será capaz de estudar os factores relevantes e efectuar a determinação referente à quantidade eficaz do composto terapêutico sem experimentação indevida.

Os níveis de dosagem reais dos ingredientes activos nas composições farmacêuticas deste invento podem ser variados de modo a obter uma quantidade do ingrediente activo que é eficaz para conseguir a resposta terapêutica desejada para um paciente, composição e modo de administração particulares, sem ser tóxica para o paciente.

Em particular, o nível de dosagem seleccionado dependerá de uma variedade de factores incluindo a actividade do composto particular do presente invento utilizado, o tempo de administração, a velocidade de excreção do composto particular que está a ser utilizado, a duração do tratamento, outros fármacos, compostos ou materiais utilizados em combinação com o composto particular utilizado, a idade, sexo, peso, condição, saúde geral e história clínica anterior do paciente que está a ser tratado, e factores similares bem conhecidos nas especialidades médicas.

Um médico, *e.g.*, de medicina humana ou veterinária competente na especialidade pode prontamente determinar e

prescrever a quantidade eficaz requerida da composição farmacêutica. Por exemplo, o médico ou veterinário poderá começar com doses dos compostos utilizados na composição farmacêutica do invento com níveis inferiores aos requeridos para alcançar o efeito terapêutico desejado e aumentar gradualmente a dosagem até o efeito desejado ser atingido.

O regime de administração pode afectar o que constitui uma quantidade eficaz. As formulações terapêuticas podem ser administradas ao sujeito quer antes quer após o aparecimento de dislipidemia. Adicionalmente, podem ser administradas diariamente ou sequencialmente várias dosagens divididas, bem como dosagens escalonadas, ou a dose pode ser perfundida continuamente, ou pode ser uma injecção bólus. Adicionalmente, as dosagens das formulações terapêuticas podem ser aumentadas ou diminuídas proporcionalmente como indicado pelas exigências da situação terapêutica ou profiláctica. Em concretizações particulares, é especialmente vantajoso formular composições numa forma de unidade de dosagem para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Como aqui utilizada, forma de unidade de dosagem refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para os sujeitos a tratar; cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de composto terapêutico calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico requerido. As especificações para as formas de unidade de dosagem do invento são ditadas por e directamente dependentes (a) da característica única do composto terapêutico e do efeito terapêutico particular a alcançar, e (b) das limitações inerentes na especialidade da composição/formulação de um tal composto terapêutico para o tratamento de dislipidemia.

O sal de 1-metilnicotinamida utilizado no invento, que é também aqui referido simplesmente como MNA, pode ser sintetizado utilizando técnicas bem conhecidas de um perito na especialidade da síntese orgânica.

O sal de Fórmula I em combinação com uma estatina retarda a progressão de placas ateroscleróticas (e.g., a progressão de placas ateroscleróticas é retardada em

artérias coronárias, em artérias carótidas, no sistema arterial periférico) ou causa a regressão das placas ateroscleróticas.

O sal de Fórmula I em combinação com uma estatina eleva os níveis de HDL num sujeito, diminui os níveis de LDL num sujeito, diminui os triglicéridos num sujeito, e/ou diminui o colesterol total num sujeito.

Sem querer estar limitado pela teoria, crê-se que os sais de Fórmula I são eficazes no tratamento de dislipidemia pelas razões seguintes: sobre a superfície do endotélio vascular estão presentes moléculas polianiónicas, tais como glicosaminoglicanos, e será de esperar que as moléculas capazes de manifestar algum potencial endotelial sejam ligadas ao endotélio vascular. Os sais de Fórmula I, que são carregados positivamente, ligam-se aos glicosaminoglicanos carregados negativamente presentes sobre a superfície do endotélio vascular devido a interacções electrostáticas. Esta ligação pode resultar na manifestação de vários efeitos endoteliais, alguns dos quais podem ser positivos do ponto de vista farmacológico, por exemplo libertação de NO e/ou prostaciclina. Adicionalmente, esta actividade pode resultar no tratamento ou prevenção de dislipidemia ou aterosclerose (que pode ser causada por, e.g., colesterol total elevado, triglicéridos elevados, colesterol de lipoproteína de alta densidade baixo, colesterol de lipoproteína de baixa densidade normal a elevado, ou partículas de lipoproteína de baixa densidade pequenas no sujeito).

Como aqui utilizada, a expressão "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a um sal dos compostos administrados preparado a partir de ácidos não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis incluindo ácidos inorgânicos, ácidos orgânicos, seus solvatos, hidratos ou clatratos. Exemplos de tais ácidos inorgânicos são ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, nítrico, sulfúrico e fosfórico. Ácidos orgânicos apropriados podem ser seleccionados, por exemplo, entre as classes de ácidos orgânicos alifáticos, aromáticos, carboxílicos e sulfónicos, exemplos dos quais são ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, canforsulfónico, cítrico, fumárico, glucónico, isetónico, láctico, málico,

múcico, tartárico, para-toluenossulfónico, glicólico, glucurónico, maleico, furóico, glutâmico, benzólico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamóico), metanossulfónico, etanossulfónico, pantoténico, benzenossulfónico (besilato), esteárico, sulfanílico, algínico, galacturónico.

Numa particular concretização, o sal de Fórmula I é a forma de cloreto de 1-metilnicotinamida.

Como descrito acima, os sais de Fórmula I são co-administrados com estatinas. O termo "estatina", onde utilizado no fascículo e nas reivindicações apensas, é sinónimo dos termos "inibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril-1-co-enzima A-redutase" e "inibidor de HMG-CoA-redutase". Estes três termos são utilizados intermutavelmente na especialidade. Como os sinónimos sugerem, as estatinas são inibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A-redutase e, como tal, são eficazes na diminuição do nível de colesterol no plasma sanguíneo. As estatinas e seus sais farmaceuticamente aceitáveis são particularmente úteis na diminuição dos níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade em mamíferos, e particularmente em humanos.

Estatinas adequadas para utilização nas composições e combinações do invento são também reveladas nas patentes dos E.U.A. N.^{os} 4 681 893, 5 273 995, 5 356 896, 5 354 772, 5 686 104, 5 969 156 e 6 126 971. Como algumas estatinas podem existir numa forma inactiva, tal como uma lactona (e.g., simvastatina), o invento abrange a utilização da forma activa (e.g., forma de β -hidroxiácido) delas. Ver Physicians Desk Reference, 54.sup.th Ed. (2000) págs. 1917-1920.

As estatinas incluem mevastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina ou pentostatina, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, solvato, clatrato, polimorfo, pró-fármaco ou seu metabolito farmacologicamente activo.

Estatinas preferidas são aqueles agentes que têm sido comercializados, muito preferidos são a pravastatina (e.g.,

Pravachol™), fluvastatina, sinvastatina {e.g., Zocor™}, lovastatina {e.g., Mevacor™}, atorvastatina ou pitavastatina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em algumas concretizações, um sal de Fórmula I e uma estatina são incluídos numa única composição, que é administrada a um sujeito possuindo dislipidemia ou aterosclerose. Noutras concretizações, um sal de Fórmula I e uma estatina são administrados separadamente a um tal sujeito. O primeiro e pelo menos um segundo composto podem ser co-administrados a um sujeito (*i.e.*, ao mesmo tempo) ou podem ser administrados sequencialmente (*i.e.*, um após o outro).

Uma combinação de compostos aqui descrita pode resultar num aumento sinérgico em eficácia contra dislipidemia ou aterosclerose, em relação à eficácia após administração de cada composto quando utilizado sozinho, ou um tal aumento pode ser aditivo. As composições aqui descritas incluem tipicamente dosagens mais baixas de cada composto numa composição, evitando por isso interacções adversas entre compostos e/ou efeitos secundários nocivos, tais como os reportados para compostos similares. Adicionalmente, quantidades normais de cada composto quando administradas em combinação poderão proporcionar maior eficácia em sujeitos que ou são não responsivos ou são minimamente responsivos a cada composto quando utilizado sozinho.

Por exemplo, as estatinas têm sido associadas a alguns efeitos colaterais, incluindo mialgias, cãibras musculares, miosite, miopatia e outros problemas gastrointestinais. A administração de MNA em combinação com uma estatina a um sujeito necessitado do mesmo pode servir para neutralizar os efeitos secundários indesejados associados à utilização de estatina.

Um efeito sinérgico pode ser calculado, por exemplo, utilizando métodos adequados tais como, por exemplo, a equação Sigmoid-Emax (Holford, N. H. G. e Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)), a equação de aditividade de Loewe (Loewe, S. e Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 114: 313-326 (1926)) e a equação de mediana-efeito (Chou, T. C. e Talalay, P., Adv. Enzyme

Regul. 22: 27-55 (1984)). Cada equação referida acima pode ser aplicada a dados experimentais para gerar um gráfico correspondente para ajudar na avaliação dos efeitos da combinação de fármaco. Os gráficos correspondentes associados às equações referidas acima são a curva concentração-efeito, a curva de isobolograma e a curva do índice de combinação, respectivamente.

A dosagem de sais de Fórmula I para administração pode estar na gama de cerca de 1 ng a cerca de 10000 mg, cerca de 5 ng a cerca de 9500 mg, cerca de 10 ng a cerca de 9000 mg, cerca de 20 ng a cerca de 8500 mg, cerca de 30 ng a cerca de 7500 mg, cerca de 40 ng a cerca de 7000 mg, cerca de 50 ng a cerca de 6,500 mg, cerca de 100 ng a cerca de 6000 mg, cerca de 200 ng a cerca de 5500 mg, cerca de 300 ng a cerca de 5,000 mg, cerca de 400 ng a cerca de 4500 mg, cerca de 500 ng a cerca de 4000 mg, cerca de 1 µg a cerca de 3500 mg, cerca de 5 µg a cerca de 3000 mg, cerca de 10 µg a cerca de 2600 mg, cerca de 20 µg a cerca de 2575 mg, cerca de 30 µg a cerca de 2550 mg, cerca de 40 µg a cerca de 2500 mg, cerca de 50 µg a cerca de 2475 mg, cerca de 100 µg a cerca de 2450 mg, cerca de 200 µg a cerca de 2425 mg, cerca de 300 µg a cerca de 2000, cerca de 400 µg a cerca de 1175 mg, cerca de 500 µg a cerca de 1150 mg, cerca de 0,5 mg a cerca de 1125 mg, cerca de 1 mg a cerca de 1100 mg, cerca de 1,25 mg a cerca de 1075 mg, cerca de 1,5 mg a cerca de 1050 mg, cerca de 2,0 mg a cerca de 1025 mg, cerca de 2,5 mg a cerca de 1000 mg, cerca de 3,0 mg a cerca de 975 mg, cerca de 3,5 mg a cerca de 950 mg, cerca de 4,0 mg a cerca de 925 mg, cerca de 4,5 mg a cerca de 900 mg, cerca de 5 mg a cerca de 875 mg, cerca de 10 mg a cerca de 850 mg, cerca de 20 mg a cerca de 825 mg, cerca de 30 mg a cerca de 800 mg, cerca de 40 mg a cerca de 775 mg, cerca de 50 mg a cerca de 750 mg, cerca de 100 mg a cerca de 725 mg, cerca de 200 mg a cerca de 700 mg, cerca de 300 mg a cerca de 675 mg, cerca de 400 mg a cerca de 650 mg, cerca de 500 mg, ou cerca de 525 mg a cerca de 625 mg. O sal de Fórmula I é administrado em combinação com uma estatina, onde a estatina é administrada numa gama descrita acima.

Em algumas concretizações, a dose de um sal de Fórmula I está entre cerca de 0,0001 mg e cerca de 25 mg. Em algumas

concretizações do invento, uma dose de um sal de Fórmula I utilizada em composições aqui descritas é inferior a cerca de 100 mg, ou inferior a cerca de 80 mg, ou inferior a cerca de 60 mg, ou inferior a cerca de 50 mg, ou inferior a cerca de 30 mg, ou inferior a cerca de 20 mg, ou inferior a cerca de 10 mg, ou inferior a cerca de 5 mg, ou inferior a cerca de 2 mg, ou inferior a cerca de 0,5 mg. Similarmente, em algumas concretizações, uma dose de um segundo composto (*i.e.*, uma estatina) como aqui descrita é inferior a cerca de 1000 mg, ou inferior a cerca de 800 mg, ou inferior a cerca de 600 mg, ou inferior a cerca de 500 mg, ou inferior a cerca de 400 mg, ou inferior a cerca de 300 mg, ou inferior a cerca de 200 mg, ou inferior a cerca de 100 mg, ou inferior a cerca de 50 mg, ou inferior a cerca de 40 mg, ou inferior a cerca de 30 mg, ou inferior a cerca de 25 mg, ou inferior a cerca de 20 mg, ou inferior a cerca de 15 mg, ou inferior a cerca de 10 mg, ou inferior a cerca de 5 mg, ou inferior a cerca de 2 mg, ou inferior a cerca de 1 mg, ou inferior a cerca de 0,5 mg.

Formulações para administração

Noutra concretização, o presente invento é dirigido a uma composição farmacêutica embalada compreendendo um recipiente contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal de Fórmula I em combinação com uma estatina; e instruções para utilização do composto para tratar, prevenir ou reduzir um ou mais sintomas de dislipidemia ou aterosclerose num sujeito.

O termo "recipiente" inclui qualquer receptáculo para conter a composição farmacêutica. Por exemplo, numa concretização, o recipiente é a embalagem que contém a composição farmacêutica. Noutras concretizações, o recipiente não é a embalagem que contém a composição farmacêutica, *i.e.*, o recipiente é um receptáculo, tal como uma caixa ou frasco que contém a composição farmacêutica embalada ou a composição farmacêutica não embalada e as instruções para utilização da composição farmacêutica. Além disso, as técnicas de embalagem são bem conhecidas na especialidade. Deverá ser entendido que as instruções para utilização da composição farmacêutica podem estar contidas

na embalagem contendo a composição farmacêutica, e como tal as instruções formam uma relação funcional acrescida ao produto embalado. Contudo, deverá ser entendido que as instruções podem conter informação referente à capacidade dos compostos para realizar a sua função pretendida, e.g., tratamento, prevenção ou redução da dislipidemia ou aterosclerose num sujeito.

A expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" descreve a quantidade do sal de Fórmula I do invento que é eficaz para tratar dislipidemia ou aterosclerose num sujeito.

A expressão "transportador farmaceuticamente aceitável" inclui materiais, composições ou transportadores farmaceuticamente aceitáveis, tais como uma carga líquida ou sólida, diluente, excipientes, solvente ou material de encapsulação, envolvidos em levar ou transportar um ou mais compostos do presente invento dentro ou para o sujeito tal que estes possam realizar a sua utilização pretendida. Tipicamente, estes compostos são levados ou transportados a partir de um órgão, ou porção do corpo, para outro órgão, ou porção do corpo. Cada transportador tem de ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não prejudicial para o paciente. Estes exemplos de materiais que podem servir como transportadores farmaceuticamente aceitáveis incluem: açúcares, tais como lactose, glucose e sacarose; amidos, tais como amido de milho e amido de batata; celulose, e seus derivados, tais como carboximetilcelulose sódica, etilcelulose e celulose, acetato; goma adragante em pó; malte; gelatina; talco; excipientes, tais como manteiga de cacau e ceras de supositório; óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de algodão, óleo de açafrão, óleo de sésamo, azeite, óleo de milho e óleo de soja; glicóis, tais como propilenoglicol; polióis, tais como glicerina, sorbitol, manitol e polietilenoglicol; ésteres, tais como oleato de etilo e laurato de etilo; ágar; agentes tampão, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água isenta de pirogénio; solução salina isotónica; solução de Ringer; álcool etílico; soluções tampão de fosfato; e outras substâncias compatíveis não tóxicas utilizadas em formulações

farmacêuticas. Como aqui utilizado "transportador farmaceuticamente aceitável" inclui também todo e qualquer revestimento, agentes antibacterianos e antifúngicos, e agentes de retardamento da absorção, e outros que são compatíveis com a actividade do composto, e são fisiologicamente aceitáveis para o sujeito. Compostos activos suplementares podem também ser incorporados nas composições.

O transportador pode ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propilenoglicol e polietilenoglicol líquido, e outros), suas misturas adequadas, e óleos vegetais. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, pela utilização de um revestimento tal como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula requerido no caso da dispersão e pela utilização de tensioactivos. A prevenção da acção de microrganismos pode ser conseguida por vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal e outros. Em muitos casos, será preferível incluir na composição agentes isotónicos, por exemplo, açúcares, cloreto de sódio ou poliálcoois tais como manitol e sorbitol. A absorção prolongada das composições injectáveis pode ser conseguida incluindo nas composições um agente que retarda a absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio ou gelatina. Numa concretização, o transportador farmaceuticamente aceitável não é DMSO sozinho.

Os compostos para utilização no invento podem ser formulados para administração por qualquer via adequada, tal como para administração oral ou parentérica, por exemplo, transdérmica, transmucosa (e.g., sublingual, lingual, (trans)bucal, (trans)uretral, vaginal (e.g., trans e perivaginalmente), intranasal e (trans)rectal), intravesical, intrapulmonar, intraduodenal, intratecal, subcutânea, intramuscular, intradérmica, intra-arterial, intravenosa, intrabronquial, inalação e tópica. Composições e formas de dosagem adequadas incluem, por exemplo, comprimidos, cápsulas, caplets, pílulas, cápsulas de gel, trociscos, dispersões, suspensões, soluções, xaropes, grânulos, pérolas, sistemas transdérmicos, geles, pós, peletes, magmas, pastilhas, cremes, pastas, emplastros,

loções, discos, supositórios, pulverizações de líquido para administração nasal ou oral, pó seco ou formulações aerossolizadas para inalação, composições e formulação para administração intravesical e outras. Deverá ser entendido que as formulações e composições que seriam úteis no presente invento não estão limitadas às formulações e composições particulares que são aqui descritas.

Administração oral

Por exemplo, para administração oral os compostos podem estar na forma de comprimidos ou cápsulas preparados por meios convencionais com excipientes farmaceuticamente aceitáveis tais como agentes de ligação (e.g., polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulose ou hidroxipropilmetylcelulose); cargas (e.g., amido de milho, lactose, celulose macrocristalina ou fosfato de cálcio); lubrificantes (e.g., estearato de magnésio, talco ou sílica); desintegrantes (e.g., glicolato de amido sódico); ou agentes molhantes (e.g., laurilsulfato de sódio). Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos utilizando métodos e materiais de revestimento adequados tais como sistemas de revestimento de película OPADRY™ disponível na Colorcon, West Point, PA (e.g., OPADRY™ tipo OY, tipo OY-C, orgânico entérico tipo OY-P, aquoso entérico tipo OY-A, tipo OY-PM e OPADRY™ White, 32K1 8400). A preparação líquida para administração oral pode estar na forma de soluções, xaropes ou suspensões. As preparações líquidas podem ser preparadas por meios convencionais com aditivos farmaceuticamente aceitáveis tais como agentes de suspensão (e.g., xarope de sorbitol, metilcelulose ou gorduras alimentares hidrogenadas); agentes de emulsificação (e.g., lecitina ou goma-arábica); veículos não aquosos (e.g., óleo de amêndoas, ésteres oleosos e álcool etílico); e conservantes (e.g., p-hidroxibenzoatos de etilo ou propilo ou ácido sórbico).

Administração parentérica

Para administração parentérica os compostos para utilização no invento podem ser formulados para injecção ou perfusão, por exemplo, injecção ou perfusão intravenosa, intramuscular ou subcutânea, ou para administração numa dose

bólus e/ou perfusão contínua. Podem ser utilizadas suspensões, soluções ou emulsões num veículo oleoso ou aquoso, contendo opcionalmente outros agentes de formulação tais como agentes de suspensão, estabilização e/ou dispersão.

Administração transmucosa

A administração transmucosa é realizada utilizando qualquer tipo de formulação ou unidade de dosagem adequada para aplicação ao tecido mucoso. Por exemplo, o agente activo seleccionado pode ser administrado à mucosa bucal num comprimido ou penso adesivo, administrado sublingualmente colocando uma forma de dosagem sólida sob a língua, administrado lingualmente colocando uma forma de dosagem sólida sobre a língua, administrado nasalmente como gotículas ou como uma pulverização nasal, administrado por inalação de uma formulação de aerossol, uma formulação líquida não aerossol ou um pó seco, colocados no interior ou na proximidade do recto (formulações "transrectais"), ou administrado à uretra como um supositório, pomada ou outros.

Administração transrectal

As formas de dosagem transrectais podem incluir supositórios rectais, cremes, pomadas, quaisquer formulações líquidas (enemas). O supositório, creme, pomada ou formulação líquida para entrega transrectal compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz do agente activo seleccionado e um ou mais transportadores não tóxicos convencionais adequados para administração de fármacos transrectal. As formas de dosagem transrectal do presente invento podem ser fabricadas utilizando processos convencionais. A unidade de dosagem transrectal pode ser fabricada para se desintegrar rapidamente ou durante um período de várias horas. O período de tempo para desintegração completa pode estar na gama de cerca de 10 minutos a cerca de 6 horas, e.g., inferior a cerca de 3 horas.

Administração intranasal ou inalação

Os agentes activos podem também ser administrados intranasalmente ou por inalação. As composições para

administração intranasal são geralmente formulações líquidas para administração como uma pulverização ou na forma de gotas, embora possam ser utilizadas formulações em pó para administração intranasal e.g., insuflações, geles nasais, cremes, pastas ou pomadas ou outras formulações adequadas. Para formulações líquidas, o agente activo pode ser formulado numa solução, e.g., água ou solução salina isotónica, tamponada ou não tamponada, ou como uma suspensão. Em certas concretizações, estas soluções ou suspensões são isotónicas em relação a secreções nasais e de aproximadamente o mesmo pH, variando e.g., de cerca de pH 4,0 a cerca de pH 7,4 ou de cerca de pH 6,0 a cerca de pH 7,0. Os tampões deverão ser fisiologicamente compatíveis e incluem, por exemplo, tampões de fosfato. Adicionalmente, estão disponíveis na especialidade vários dispositivos para a geração de gotas, gotículas e pulverizações, incluindo conta-gotas, garrafas de esguicho e dispensadores de bomba intranasal actuados manualmente e electricamente. Transportadores intranasais contendo agente activo podem também incluir geles nasais, cremes, pastas ou pomadas com uma viscosidade e.g., de cerca de 10 a cerca de 6500 cps, ou superior, dependendo do contacto continuado desejado com as superfícies mucosas nasais. Tais formulações viscosas de transportador podem ser baseadas, por exemplo, em alquilceluloses e/ou outros transportadores biocompatíveis de elevada viscosidade bem conhecidos na especialidade (ver e.g., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, *supra*). Podem também ser incluídos outros ingredientes, tais como conservantes, corantes, óleos minerais ou vegetais lubrificantes ou viscosos, perfumes, extractos de plantas naturais ou sintéticos tais como óleos aromáticos, e humectantes e intensificadores de viscosidade tais como, e.g., glicerol, para proporcionar viscosidade adicional, retenção de humidade e uma textura e um odor agradáveis para a formulação. Formulações para inalação podem ser preparadas como um aerossol, quer um aerossol de solução na qual o agente activo está solubilizado num transportador (e.g., propulsor) quer um aerossol de dispersão na qual o agente activo está suspenso ou disperso através de um transportador e de um solvente opcional. Formulações para inalação não aerossol podem tomar a forma de um líquido, tipicamente uma suspensão aquosa, ainda que possam também ser utilizadas

soluções aquosas. Neste caso, o transportador é tipicamente uma solução de cloreto de sódio possuindo uma concentração tal que a formulação é isotónica em relação ao fluido corporal normal. Para além dos transportadores, as formulações líquidas podem conter água e/ou excipientes incluindo um conservante antimicrobiano (e.g., cloreto de benzalcónio, cloreto de benzetónio, clorobutanol, álcool feniletílico, timerosal e suas combinações), um agente tampão (e.g., ácido cítrico, metafosfato de potássio, fosfato de potássio, acetato de sódio, citrato de sódio, e suas combinações), um tensioactivo (e.g., polissorbato 80, laurilsulfato de sódio, monopalmitato de sorbitano e suas combinações), e/ou um agente de suspensão (e.g., agár, bentonite, celulose microcristalina, carboximetilcelulose sódica, hidroxipropilmetilcelulose, goma adragante, esmectite e suas combinações). As formulações para inalação não aerossol podem também compreender formulações de pó seco, particularmente insuflações nas quais o pó tem um tamanho médio de partícula de cerca de 0,1 µm a cerca de 50 µm, e.g., de cerca de 1 µm a cerca de 25 µm.

Formulação tópica

As formulações tópicas podem estar em qualquer forma adequada para aplicação à superfície corporal, e podem compreender, por exemplo, uma pomada, creme, gel, loção, solução, pasta ou similar, e/ou podem ser preparadas de modo a conterem lipossomas, micelas, e/ou microesferas. Em certas concretizações, formulações tópicas são aqui pomadas, cremes e geles.

Administração transdérmica

Os compostos do invento podem também ser administrados através da pele ou do tecido mucoso utilizando sistemas convencionais de entrega transdérmica de fármacos, onde o agente está contido numa estrutura laminada (referida tipicamente como um "penso" transdérmico) que serve como um dispositivo de entrega de fármaco a ser afixado à pele. A entrega transdérmica de fármacos pode envolver difusão passiva ou pode ser facilitada utilizando transporte eléctrico, e.g., iontoforese. Num "penso" transdérmico

típico, a composição de fármaco está contida numa camada, ou "reservatório" subjacente a uma camada de ocultação superior. A estrutura laminada pode conter um único reservatório, ou pode conter múltiplos reservatórios. Num tipo de penso, referido como um sistema "monolítico", o reservatório é constituído por uma matriz polimérica de um material adesivo de contacto farmaceuticamente aceitável que serve para afixar o sistema à pele durante a entrega de fármaco. Exemplos de materiais adesivos de contacto com a pele adequados incluem, mas não estão limitados a, polietilenos, polissiloxanos, poli-isobutilenos, poliacrilatos, poliuretanos, e outros. Alternativamente, o reservatório contendo fármaco e o adesivo de contacto com a pele são camadas separadas e distintas, com o adesivo subjacente ao reservatório que, neste caso, pode ser ou uma matriz polimérica como acima descrito, ou pode ser um reservatório de líquido ou hidrogel, ou pode tomar alguma outra forma.

Formas de administração adicionais

Formas de dosagem adicionais deste invento incluem formas de dosagem como descritas na Patente dos E.U.A. N.º 6 340 473, Patente dos E.U.A. N.º 6 488 962, Patente dos E.U.A. N.º 6 451 808, Patente dos E.U.A. N.º 5 972 389, Patente dos E.U.A. N.º 5 582 837 e Patente dos E.U.A. N.º 5 007 790. Formas de dosagem adicionais deste invento incluem também formas como as descritas no Pedido de Patente dos E.U.A. N.º de Série 20030147952, Pedido de Patente dos E.U.A. N.º de Série 20030104062, Pedido de Patente dos E.U.A. N.º de Série 20030104053, Pedido de Patente dos E.U.A. N.º de Série 20030044466, Pedido de Patente dos E.U.A. N.º de Série 20030039688 e Pedido de Patente dos E.U.A. N.º de Série 20020051820. Formas de dosagem adicionais deste invento incluem também formas de dosagem como descritas no Pedido de Patente PCT WO03/35041, Pedido de Patente PCT WO03/35040, Pedido de Patente PCT WO03/35029, Pedido de Patente PCT WO03/35177, Pedido de Patente PCT WO03/35039, Pedido de Patente PCT WO02/96404, Pedido de Patente PCT WO WO 02/32416, Pedido de Patente PCT WO01/97783, Pedido de Patente PCT WO01/56544, Pedido de Patente PCT WO01/32217, Pedido de Patente PCT WO98/55107,

Pedido de Patente PCT WO98/11879, Pedido de Patente PCT WO97/47285, Pedido de Patente PCT WO93/18755 e Pedido de Patente PCT WO90/11757.

Formulações e sistemas de entrega de libertação controlada

Em certas concretizações, as formulações do presente invento podem ser, mas não é necessário que sejam, de curto prazo, de início rápido, bem como de libertação controlada, por exemplo, formulações de libertação prolongada, libertação retardada e libertação pulsátil.

O termo libertação prolongada é utilizado no seu sentido convencional para referir uma formulação de fármaco que proporciona libertação gradual de um fármaco ao longo de um período de tempo prolongado, e que pode resultar, ainda que não necessariamente, em níveis de um fármaco no sangue substancialmente constantes ao longo de um período de tempo prolongado. O período de tempo pode ser tão longo quanto um mês ou mais e deverá ser uma libertação que é mais longa do que a mesma quantidade de agente administrada em forma de bólus.

Para libertação prolongada, os compostos podem ser formulados com um polímero adequado ou com materiais hidrofóbicos que conferem propriedades de libertação prolongada aos compostos. Como tal, os compostos para utilização no método do invento podem ser administrados na forma de micropartículas, por exemplo, por injecção ou na forma de bolachas ou discos por implantação.

Numa concretização preferida do invento, os sais de Fórmula I são administrados a um sujeito em combinação com uma estatina, utilizando uma formulação de libertação prolongada. O termo libertação retardada é aqui utilizado no seu sentido convencional para referir uma formulação de fármaco que proporciona uma libertação inicial do fármaco após algum atraso a seguir à administração de fármaco e que pode incluir, ainda que não necessariamente, um atraso de cerca de 10 minutos até cerca de 12 horas.

O termo libertação pulsátil é aqui utilizado no seu sentido convencional para referir uma formulação de fármaco

que proporciona libertação do fármaco de modo a produzir perfis pulsados do fármaco no plasma após administração do fármaco.

O termo libertação imediata é utilizado no seu sentido convencional para referir uma formulação de fármaco que proporciona libertação do fármaco imediatamente após administração do fármaco. Como aqui utilizado, curto prazo refere-se a qualquer período de tempo até e incluindo cerca de 8 horas, cerca de 7 horas, cerca de 6 horas, cerca de 5 horas, cerca de 4 horas, cerca de 3 horas, cerca de 2 horas, cerca de 1 hora, cerca de 40 minutos, cerca de 20 minutos ou cerca de 10 minutos após administração do fármaco.

Como aqui utilizado, início rápido refere-se a qualquer período de tempo até e incluindo cerca de 8 horas, cerca de 7 horas, cerca de 6 horas, cerca de 5 horas, cerca de 4 horas, cerca de 3 horas, cerca de 2 horas, cerca de 1 hora, cerca de 40 minutos, cerca de 20 minutos ou cerca de 10 minutos após administração do fármaco.

Dosagem

A quantidade ou dose terapeuticamente eficaz de um composto utilizado no presente invento dependerá da idade, sexo e peso do paciente, da condição médica geral do paciente e da natureza das anormalidades de lipoproteína que estão a ser tratadas. O técnico competente será capaz de determinar as dosagens apropriadas dependendo destes e de outros factores.

Uma dose adequada de um composto utilizado no presente invento pode estar na gama de cerca de 0,001 mg a cerca de 500 mg por dia, tal como de cerca de 0,01 mg a cerca de 100 mg, por exemplo, de cerca de 0,05 mg a cerca de 50 mg, tal como cerca de 0,5 mg a cerca de 25 mg por dia. A dose pode ser administrada numa única dosagem ou em múltiplas dosagens, por exemplo de 1 a 4 ou mais vezes por dia. Quando se utilizam múltiplas dosagens, a quantidade de cada dosagem pode ser a mesma ou diferente. Por exemplo uma dose de 1 mg por dia pode ser administrada como duas doses de 0,5 mg, com um intervalo de cerca de 12 horas entre doses.

É entendido que a quantidade de composto doseada por dia pode ser administrada todos os dias, dia sim, dia não, de 2 em 2 dias, de 3 em 3 dias, de 4 em 4 dias, de 5 em 5 dias, etc. Por exemplo, com a administração dia sim, dia não uma dose de 5 mg por dia pode ser iniciada segunda-feira com uma primeira dose de 5 mg por dia subsequente administrada na quarta-feira, uma segunda dose de 5 mg por dia subsequente na sexta-feira, etc.

Os compostos para utilização no invento podem ser formulados numa forma de dosagem unitária. O termo "forma de dosagem unitária" refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagem unitária para sujeitos submetidos a tratamento, com cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de material activo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, opcionalmente em associação com um transportador farmacêutico adequado. A forma de dosagem unitária pode ser para uma única dose diária ou para uma de múltiplas doses diárias (e.g., cerca de 1 a 4 ou mais vezes por dia). Quando se utilizam múltiplas doses diárias, a forma de dosagem unitária pode ser a mesma ou diferente para cada dose.

Exemplificação do invento

O invento é adicionalmente ilustrado pelos exemplos seguintes, que não deverão ser entendidos como limitantes. Para as experiências aqui descritas, MNA refere-se a cloreto de 1-metilnicotinamida.

Exemplo 1: Efeito anti-aterogénico de MNA após uma utilização de curto prazo

O efeito anti-aterogénico de MNA foi investigado em 20 pacientes dislipidémicos e cardíacos. Os critérios de participação foram: nível elevado de TG (~250 mg/dl) e/ou nível elevado de colesterol total (TC) (≥ 200 mg/dl). A idade média dos pacientes era 57,5 (intervalo de 37-81 anos). Os pacientes participantes foram divididos em dois grupos: pacientes dislipidémicos (4 pacientes) e pacientes dislipidémicos após falência coronária aguda (enfarte do

miocárdio) (12 pacientes). Os pacientes foram tratados com MNA durante 2 semanas. O MNA foi administrado oralmente, três vezes ao dia, uma cápsula (30 mg de MNA) após as refeições. Os 16 pacientes terminaram o ensaio clínico.

Os níveis no plasma de TC, TG e HDL foram medidos na linha de base e após 2 semanas de terapia. O nível de LDL foi medido naqueles casos onde era possível (devido ao nível de TG elevado).

Verificou-se que o MNA reduziu os níveis de TC (248 vs. 212 mg/dl) (-14,50%) e TG (409 vs. 216 mg/dl) (-47,2%) entre a linha de base e as medições às 2 semanas. O aumento substancial do HDL foi observado após terapia de 2 semanas num grupo de pacientes dislipidêmicos. O aumento do HDL não foi observado após terapia de 2 semanas num grupo de pacientes dislipidêmicos após falência coronária aguda (enfarte do miocárdio). Observou-se a redução significativa da razão TG/HDL (9,60 vs. 5,25).

Os resultados deste estudo são apresentados nas Tabelas I e II. Os pacientes n.^{os} 1-4 eram dislipidêmicos. Os pacientes n.^{os} 5-16 eram pacientes dislipidêmicos após insuficiência coronária aguda (enfarte do miocárdio).

Tabela 1

Paciente n. ^o .	Sexo	Idade	TG			Colesterol total			LDL			HDL			
			visita 1 [mg/dl]	visita 2 [mg/dl]	%	visita 1 [mg/dl]	visita 2 [mg/dl]	%	visita 1 [mg/dl]	visita 2 [mg/dl]	%	visita 1 [mg/dl]	visita 2 [mg/dl]	%	
1.	F	53	206	200	-2,91%	301	280	-6,38%	-	-	-	51	67	31,37%	
2.	F	64	381	213	-44,09%	183	188	2,73%	-	-	-	33	45	36,36%	
3.	F	81	590	160	-72,88%	293	243	-17,06%	-	-	-	42	72	71,43%	
4.	M	48	269	222	-17,47%	243	231	-4,94%	-	-	-	49	42	-14,29%	
5.	M	66	323	243	-24,77%	237	251	5,91%	137	162	18,25%	36	40	11,11%	
6.	M	531	488	239	-51,02%	274	260	-5,11%	138	171	23,91%	38	41	7,89%	
7.	M	37	387	175	-54,78%	192	208	8,33%	55	114	107,27%	60	59	-1,67%	
8.	F	54	409	209	-48,90%	253	155	-38,74%	138	82	-40,58%	34	31	-8,82%	
9.	M	53	478	208	-56,49%	232	130	-43,97%	-	-	-	55	41	-25,45%	
10.	F	76	350	181	-48,29%	245	203	-17,14%	120	121	0,83%	55	45	-18,18%	
11.	F	78	301	185	-38,54%	257	194	-24,51%	146	111	-23,97%	50	46	-8,00%	
12.	M	42	305	207	-32,13%	231	159	-31,17%	126	81	-35,71%	44	37	-15,91%	
13.	F	56	461	339	-26,46%	264	253	-4,17%	130	149	14,62%	42	36	-14,29%	
14.	M	50	547	240	-56,12%	310	271	-12,58%	100	178	78,00%	41	45	9,76%	
15.	M	48	305	259	-15,08%	221	229	3,62%	131	148	12,98%	29	29	0,00%	
16.	M	61	752	181	-75,93%	242	146	-39,67%	-	-	-	49	38	-22,45%	
Valor médio			67,60	409,50	216,31	-47,18%	248,63	212,56	-14,50%	122,10	131,70	7,86%	44,25	44,63	0,85%
Desvio padrão			12,63	138,90	42,84		35,15	47,15		26,77	35,07		8,93	11,89	

Tabela II

Paciente n.º	Sexo	Idade	TG			TG/HDL			Ácido úrico			Glucose			
			visita 1 [mg/dl]	visita 2 [mg/dl]	%	visita 1 [mg/dl]	visita 2 [mg/dl]	%	visita 1 [mg/dl]	visita 2 [mg/dl]	%	visita 1 [mg/dl]	visita 2 [mg/dl]	%	
1.	F	53	206	200	-2,91%	4,04	2,99	-26,10%	5,26	5,31	0,95%	82	89	8,54%	
2.	F	64	381	213	-44,09%	11,55	4,73	-59,00%	5,4	5,26	-2,59%	143	128	-10,49%	
3.	F	81	590	160	-72,88%	14,05	2,22	-84,18%	5,9	5,8	-1,69%	98	97	-1,02%	
4.	M	48	269	222	-17,47%	5,49	5,29	-3,72%	6,01	7,33	21,96%	106	111	4,72%	
5.	M	66	323	243	-24,77%	8,97	6,08	-32,29%	-	-	-	-	-	-	
6.	M	53	488	239	-51,02%	12,84	5,83	-54,61%	8,6	-	-	167	152	-8,98%	
7.	M	37	387	175	-54,78%	6,45	2,97	-54,01%	7,2	-16,28%	79	81	2,53%		
8.	F	54	409	209	-48,90%	12,03	6,74	-43,95%	4,3	4,4	2,33%	83	89	7,23%	
9.	M	53	478	208	-56,49%	8,69	5,07	-41,63%	14,5	8,9	-38,62%	121	90	-25,62%	
10.	F	76	350	181	-48,29%	6,36	4,02	-36,79%	-	-	-	96	101	5,21%	
11.	F	78	301	185	-38,54%	6,02	4,02	-33,19%	7	9,6	37,14%	110	129	17,27%	
12.	M	42	305	207	-32,13%	6,93	5,59	-19,29%	6,2	6,6	6,45%	119	96	-19,33%	
13.	F	56	461	339	-26,46%	10,98	9,42	-14,21%	-	-	-	82	82	0,00%	
14.	M	50	547	240	-56,12%	13,34	5,33	-60,02%	-	-	-	88	96	9,09%	
15.	M	48	305	259	-15,08%	10,52	8,93	-15,08%	5,7	5,7	0,00%	95	113	18,95%	
16.	M	61	752	181	-75,93%	15,35	4,76	-68,96%	6,9	5,3	-23,19%	85	-	-	
Maior médio			57,50	409,50	216,31	-47,18%	9,60	5,25	-45,32%						
Desvio padrão			12,69	138,90	42,84		3,46	1:96							

Exemplo 2: Efeito anti-aterogénico de MNA após uma utilização de longo prazo

Investigou-se o efeito anti-aterogénico de MNA em 2 pacientes dislipidémicos. Os critérios de participação foram: nível elevado de TG (≥ 250 mg/dl) e/ou nível elevado de TC (≥ 200 mg/dl). Os pacientes foram tratados com MNA durante 13 meses. O MNA foi administrado oralmente, duas vezes ao dia (50 mg de MNA) após as refeições.

Os níveis no plasma de TC, TG e HDL foram medidos na linha de base e durante a terapia. O nível de LDL foi medido naqueles casos onde era possível (devido ao nível de TG elevado)

Verificou-se que o MNA reduziu significativamente os níveis de TC e TG nesses pacientes. Um aumento dos níveis de HDL foi observado após apenas alguns meses de terapia. Observou-se também a redução da razão TG/HDL. Os resultados deste estudo são apresentados nas Tabelas III-VI.

Tabela III

Paciente 1, masculino, 58 anos				
Tempo [meses]	TG		Colesterol total	
	[mg/dl]	%	[mg/dl]	%
0	964		298	
1,5	218	-77,39%	153	-48,66%
6	255	-73,55%	177	-40,60%
12	315	-67,32%	229	-23,15%

Tabela IV

Paciente 1, masculino, 58 anos						
Tempo [meses]	LDL		HDL		TG/HDL	
	[mg/dl]	%	[mg/dl]	%	[mg/dl]	%
0	nm		30,7		31,40	
1,5	81,4		28,0	-8,79%	7,79	-75,21%
6	87,0		38,6	25,73%	6,61	-78,96%
12	118,0		48,1	56,68%	6,55	-79,14%

Tabela V

Paciente 2, masculino, 57 anos				
Tempo [meses]	TG		Colesterol total	
	[mg/dl]	%	[mg/dl]	%
0	302		365	
7	269	-10,93%	261	-28,49%
13	160	-47,02%	210	-42,47%

Tabela VI

Paciente 2, masculino, 57 anos						
Tempo [meses]	LDL		HDL		TG/HDL	
	[mg/dl]	%	[mg/dl]	%	[mg/dl]	%
0	273,0		44,0		6,86	
7	128,0	-53,11%	79,0	79,55%	3,41	-50,39%
13	106,8	-60,88%	70,8	60,91%	2,26	-67,07%

Exemplo 3: Efeito anti-aterogénico de MNA após uma única administração

O efeito anti-aterogénico de MNA após uma única administração foi também investigado em pacientes dislipidémicos. O paciente foi tratado com 100 mg de MNA. Os níveis no plasma de TC, TG e HDL foram medidos na linha de base e após 1 e 3 horas. O nível de LDL não foi medido devido ao elevado nível de TG. Constatou-se que o MNA reduziu o nível de TG (596 vs. 479 mg/dl) entre a linha de base e as medições após administração. Observou-se o aumento do HDL (24,8 vs. 29,0 mg/dl) após a administração. Observou-se também a redução significativa da razão TG/HDL (24,0 vs. 16,5).

Os resultados são apresentados na Tabela VII.

Tabela VII

Tempo [h]	TG		Colesterol total		HDL		TG/HDL	
	[mg/dl]	%	[mg/dl]	%	[mg/dl]	%	[mg/dl]	%
0	596		186		24,8		24,03	
1	566	-5,03%	188	1,08%	25,5	2,82%	22,20	-7,64%
3	479	-19,63%	195	4,84%	29,0	16,94%	16,52	-31,27%

Exemplo 4: Eficácia de MNA no modelo de hipertrigliceridemia em rato

Ratos alimentados com uma dieta de elevado teor em frutose desenvolveram hipertrigliceridemia, resistência à insulina e um grau moderado de anormalidades de hipertensão que mimetizam a síndrome metabólica em humanos (Boehm e Claudi-Boehm, Scand. J. Clin. Lab. Invest. Supl. 2005; 240:3-13). Para demonstrar o efeito de 1-metilnicotinamida num modelo animal de hipertrigliceridemia, ratos Wistar foram divididos aleatoriamente em três grupos (ver Bartus *et al.*, Pharmacol. Rep. 2005; 57 Supl.:127-37). Um grupo foi alimentado com uma dieta de controlo (AIN93 basal) durante 8 semanas, o segundo foi alimentado com uma dieta AIN93 suplementada com 60% de frutose durante 8 semanas e o terceiro foi alimentado com uma dieta AIN93 suplementada com 60% de frutose, que foi adicionalmente tratado com 100 mg/kg de MNA durante as últimas 4 semanas (após a hipertrigliceridemia se desenvolver totalmente), e foi-lhes dada água de beber. No final das experiências, anestesiaram-se os ratos e retirou-se o sangue e anticoagulou-se. Mediú-se o nível de triglicéridos no plasma por uma técnica espectrofotométrica padrão utilizando kits disponíveis comercialmente. A experiência foi depois repetida com 10 mg/kg de MNA, que deu resultados similares.

Os resultados desta experiência, como se mostram na Figura 1, demonstram que a 1-metilnicotinamida diminui os níveis de triglicéridos em ratos alimentados com uma dieta hipertrigliceridémica.

Exemplo 5: Eficácia de MNA no modelo de ateroprotecção em ratinhos

Modelos animais de aterosclerose dirigida por genes, tais como ratinhos duplamente *knock-out* em receptor de LDL e apoE (Ishibashi *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994; 91: 4431-4435; Bonthu *et al.*, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997; 17: 2333-2340) representam um modelo único de aterogénese.

Métodos

Animais

Para as experiências utilizaram-se ratinhos fêmeas com uma ascendência C57BL/6J apoE/LDLR^{-/-}. As experiências foram conduzidas de acordo com as Linhas de Orientação para Cuidados e Tratamento de Animais das Comunidades Europeias e foram aprovadas pela Comissão de Ética Animal Local. Os ratinhos apoE/LDLR^{-/-} foram alimentados com ração padrão. Administrou-se o MNA durante 2 meses (100 mg/kg, ratinhos apoE/LDLR^{-/-} de 4-6 meses de idade) e compararam-se os efeitos de MNA com ratinhos tratados com placebo. Em cada grupo de ratinhos (controlo e MNA) n = 5.

Quantificação de aterosclerose

O desenvolvimento de aterosclerose foi determinado por análise da secção transversal (raízes aórticas), frontal (*en-face*) (aorta inteira) e quantificado semi-automaticamente, como anteriormente descrito (Jawien *et al.* Eur. J. Clin. Invest.; 2006; 36:141-6). Resumidamente, o coração e a aorta inteira foram lavados com solução salina tamponada com fosfato, depois removeram-se o coração e a aorta inteira. O coração e a aorta ascendente foram embebidos em composto OCT e congelados instantaneamente. Cortaram-se secções congeladas de dez micron de espessura e, após fixação em paraformaldeído a 4%, coraram-se com hematoxilina de Meyer e óleo red-O e mediu-se a área de lesão semiautomaticamente em cada lâmina utilizando o software LSM Image Browser.

Os resultados desta experiência, como se mostram na Figura 2, demonstram que a 1-metilnicotinamida retarda a progressão da aterosclerose em ratinhos apoE/LDLR^{-/-}.

Exemplo 6: Segurança da co-administração de MNA com estatinas

Foi seleccionado para estudo um grupo de 10 pacientes (4 femininos e 6 masculinos, idades 38-79) em terapia permanente com simvastatina (10-20 mg/dia). Para além da simvastatina, cada paciente recebeu MNA em dose diária de 90 mg/dia durante seis semanas. Os parâmetros de química clínica foram monitorizados durante três visitas do médico: duas semanas antes, imediatamente antes e após seis semanas de administração de MNA. Com base no exame do paciente não se observaram quaisquer efeitos negativos como resultado da co-administração de MNA em conjunto com simvastatina. Também os parâmetros de química clínica, em particular as enzimas do fígado AST e ALT, creatinina, ureia, glucose e homocisteína não estavam alterados dentro do erro de medição.

Este estudo demonstra que a co-administração de MNA com estatinas não resulta em quaisquer efeitos sinérgicos adversos.

Exemplo 7: Utilização de longo prazo de MNA na correcção do perfil de lipoproteína em pacientes em terapia permanente com estatinas

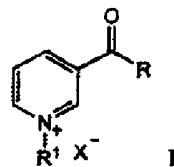
Foi seleccionado para o estudo um grupo de 8 pacientes (5 femininos e 3 masculinos, idades 59-85) em terapia permanente com simvastatina ou atorvastatina (10-20 mg/dia). Co-administrou-se MNA numa dose diária de 90-180 mg durante um período de 3 a 42 meses. Os níveis de lipoproteína para cada paciente foram monitorizados a cada 1 a 3 meses. Em geral, uma co-administração de longo prazo de MNA resultou na redução do nível de triglicéridos (TG). As alterações variaram de paciente para paciente dentro de um intervalo de -5% a -42%. As alterações apropriadas em LDL estavam dentro de -12% a +17% e em HDL dentro de -6% a +37%. Um aumento particularmente notável em HDL foi observado em pacientes com um nível de HDL de partida baixo (<40 mg/dl).

Este exemplo demonstra que uma co-administração de longo prazo de MNA com estatinas resulta numa diminuição de TG e num aumento de HDL. Nem pacientes nem médicos envolvidos neste estudo declararam quaisquer efeitos secundários negativos da utilização de estatina, que podiam estar associados à co-administração de MNA.

Lisboa, 2012-05-09

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica compreendendo uma estatina e um sal de 1-metilnicotinamida de Fórmula I:



onde R representa NH_2 ; R^1 representa metilo; e X^- é um contra-anião fisiologicamente adequado.

2. Composição farmacêutica da reivindicação 1 onde o sal é cloreto, benzoato, salicilato, acetato, citrato ou lactato.

3. Composição farmacêutica da reivindicação 1 onde o sal de Fórmula I é cloreto de 1-metilnicotinamida.

4. Composição farmacêutica das reivindicações 1 a 2, onde a estatina é mevastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina ou pentostatina, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, solvato, clatrato, polimorfo, pró-fármaco, ou seu metabolito farmacologicamente activo.

5. Composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em conjunto com um ou mais transportadores, diluentes ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

6. Composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 1 a 5, onde a composição farmacêutica está em forma de comprimido.

7. Composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 1 a 5, onde a composição farmacêutica está em forma de cápsula.

8. Composição farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 1 a 5, onde a composição farmacêutica está em forma de libertação controlada ou libertação prolongada.

9. Combinação compreendendo uma estatina e um sal de 1-metilnicotinamida de Fórmula I como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 4 para utilização em terapia.

10. Combinação da reivindicação 9 para utilização no tratamento de dislipidemia ou aterosclerose.

11. Utilização de uma combinação compreendendo uma estatina e um sal de 1-metilnicotinamida de Fórmula I como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 4 para preparação de uma composição farmacêutica para tratamento de dislipidemia ou aterosclerose.

12. Combinação ou utilização das reivindicações 10 a 11, onde a estatina e o sal de Fórmula I são co-administrados ao sujeito.

13. Combinação ou utilização das reivindicações 10 a 11, onde a estatina e o sal de Fórmula I são administrados sequencialmente ao sujeito.

14. Combinação ou utilização de qualquer uma das reivindicações 10 a 13, onde a dislipidemia é um nível de HDL baixo, um nível de LDL elevado, nível de triglicéridos elevado ou colesterol total elevado, ou qualquer sua combinação.

15. Combinação ou utilização de qualquer uma das reivindicações 10 a 14, onde a dislipidemia está associada a aterosclerose.

Lisboa, 2012-05-09

MNA (10, 100 mg/kg) diminui os níveis de triglicéridos em ratos alimentados com uma dieta hipertrigliceridémica (60% de frutose)

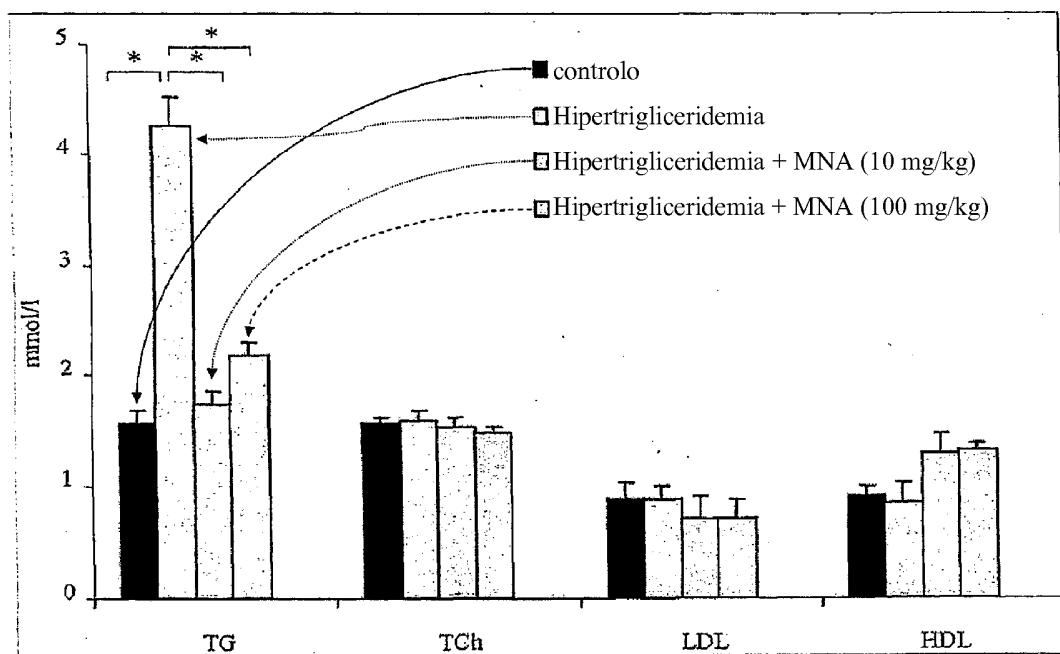


Fig. 1

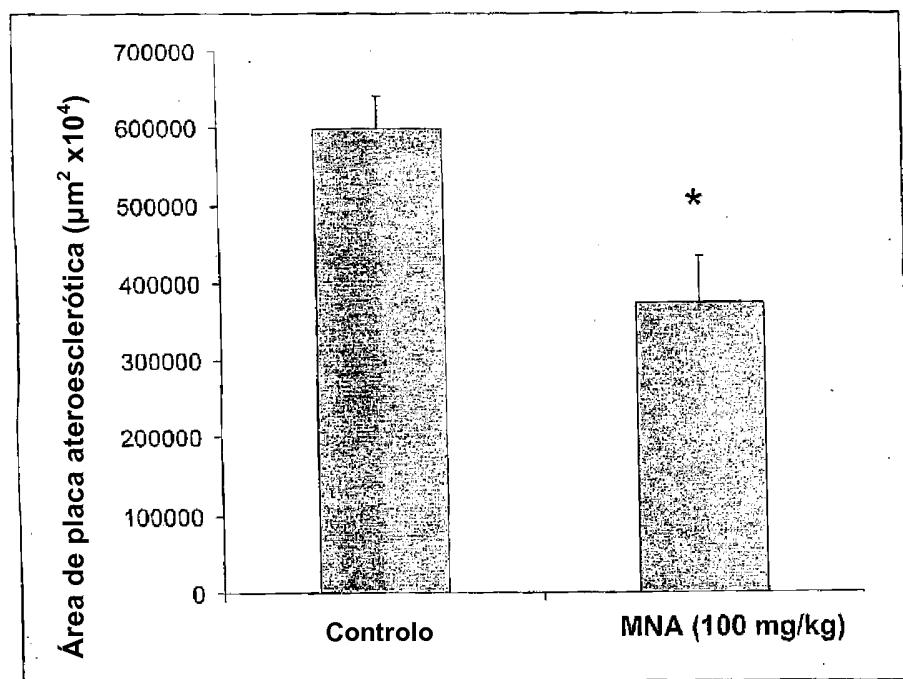
Efeito de MNA na progressão de aterosclerose em ratinhos ApoE/LDLR^{-/-}

Fig. 2