



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0707584-7 A2**

(22) Data de Depósito: 09/02/2007
(43) Data da Publicação: 10/05/2011
(RPI 2105)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/16
A61K 9/20

(54) Título: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA**

(30) Prioridade Unionista: 09/02/2006 US 60/771,782

(73) Titular(es): Merck & Co., Inc.

(72) Inventor(es): Craig A. Mckelvey, Dina Zhang, Michael Lowinger, Robert F. Meyer, Sarah Geers

(74) Procurador(es): MOMSEN LEONARDOS & CIA

(86) Pedido Internacional: PCT US2007003799 de 09/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/092642 de 16/08/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA. Uma composição farmacêutica compreende (a) um composto que inibe CETP, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; (b) um polímero que aumentam a concentração; e (c) opcionalmente um ou mais tensoativos; em que o composto tem a estrutura apresentada como a Fórmula abaixo. A composição eleva o colesterol HDL e diminui o colesterol LDL.

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA”

CAMPO DA INVENÇÃO

5 Esta invenção diz respeito às formulações sólidas de uma classe de composto que inibe as CETPs que fornece biodisponibilidade melhorada quando estas são administradas a um paciente.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

10 A aterosclerose e suas conseqüências clínicas, doença coronária do coração (CHD), acidente vascular cerebral e doença vascular periférica, representa uma enorme carga real aos sistemas de cuidados à saúde do mundo industrializado. Nos Estados Unidos sozinhos, aproximadamente 13 milhões de pessoas foram diagnosticadas com CHD, e mais do que meio milhão de mortes são atribuídas ao CDH a cada ano. Além disso este dado é esperado crescer durante a próxima quarta parte do século ao passo que a
15 idade média da população aumenta e ao passo que uma epidemia na obesidade e diabete continua a crescer.

A inibição da proteína de transferência de éster colesterílico (CETP) é uma nova conduta promissora para reduzir a incidência da aterosclerose. As estatinas foram importantes na redução da incidência da
20 CHD reduzindo-se o colesterol LDL (o “colesterol ruim”), mas são relativamente ineficazes em aumentar o colesterol HDL (“o colesterol bom”). Os inibidores de CEPT aumentam o colesterol HDL e também podem diminuir o colesterol LDL, e podem portanto fornecer uma nova ferramenta potente para reduzir a CHD e aterosclerose na população geral. A terapia de
25 combinação que usa os inibidores de CEPT e as estatinas também podem se tornar uma ferramenta valiosa para controlar os níveis tanto de HDL quanto de LDL, o que pode tornar possível para ambos tratar e prevenir a aterosclerose, e até mesmo reverter a formação de placas ateriosclerótica. O

torcetrapib da Pfizer foi retirado dos testes clínicos Fase III porque esta apresento um aumento na mortalidade no grupo que ingere o medicamento se comparado com o grupo de controle em um estudo um de resultado a longo prazo. A causa da mortalidade aumentada não foi determinada, e o mecanismo não foi responsabilizado pelo aumento na mortalidade.

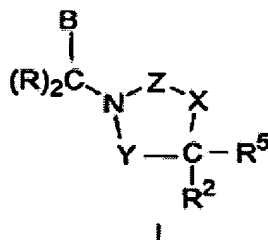
Os inibidores de CEPT no general são muito lipofílicos. Os compostos são no geral quase insolúveis em água e em fluidos corporais aquosos. A biodisponibilidade dos inibidores de CEPT que usam formulações de tabletes adicionais freqüentemente é inferior. As formulações orais portanto precisam ser desenvolvidas de modo que tornarão os compostos mais prontamente disponíveis quando estes são administrados a um paciente. Além disso, muitas formulações convencionais que compreendem os compostos lipofílicos altamente insolúveis, tais como os inibidores de CEPT aqui usados, apresentaram um significativo “efeito alimentício,” onde existe uma grande diferença na quantidade e taxa de absorção no corpo dependendo de quando o paciente foi pela última vez alimentado antes da administração oral do medicamento e se o paciente ingeriu o medicamento com uma refeição. No geral, uma diferença significativa é observada na absorção após a administração oral dependendo se o paciente está em um estado de jejum e também se quando e o quê o paciente comeu se o paciente não está em um estado de jejum. Várias tentativas para melhoras a biodisponibilidade foram propostas na literatura de patente de não-patente.

Estas tentativas incluem as emulsões, microemulsões, pré-concentrados de emulsão e microemulsão, também conhecidos como sistemas de liberação de medicamentos auto-emulsificantes (SEDD's) e sistemas de liberação de medicamentos auto-microemulsificantes (SMEDD's), nanopartículas, e dispersões amorfas em um carregador. As formulações sólidas que são dispersões amorfas de uma classe de inibidores de CEPT particularmente potentes em que o composto é dissolvido ou dispersado em

um polímero em um estado não cristalino são aqui descritos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece uma formulação sólida oralmente biodisponível da seguinte classe de inibidores de CEPT, incluindo os sais farmacologicamente aceitáveis, representados pela Fórmula I:



As formulações sólidas desta invenção compreendem:

(1) O composto ativo tendo as fórmulas I-Ij e II, descritas acima e também abaixo neste pedido, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo;

(2) um polímero que aumenta a concentração, onde o polímero aumenta a biodisponibilidade do medicamento ativo, e é solúvel em água ou prontamente dispersa em água, tal como por exemplo succinato do acetato de hidroxipropil metil celulose (HPMCAS), ftalato de hidroxipropil metil celulose (HPMCP), ftalato do acetato de celulose (CAP), trimelitato de acetato de celulose (CAT), ftalato do acetato de metil celulose, ftalato do acetato de hidroxipropil metil celulose, tereftalato do acetato de celulose, isoftalato do acetato de celulose, polivinilpirrolidina, vinil pirrolidinona/copolímeros de acetato de vinila, e copolímeros de acrilato e metacrilato; e

(3) opcionalmente um ou mais tensoativos, que podem ser tensoativos iônicos ou não-iônicos.

Nos compostos da fórmula I,

Y é selecionado de -C(=O)- e -(CRR¹)-;

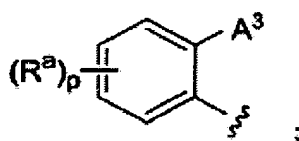
X é selecionado de -O-, -NH-, -N(alquila C₁-C₅)-, e -(CRR⁶)-;

Z é selecionado de -C(=O)-, -S(O)₂-, e -C(=N-R⁹)-, em que R⁹

é selecionado do grupo que consiste de H, -CN, e alquila C₁-C₅ opcionalmente substituído com de 1 a 11 halogênios;

Cada R é independentemente selecionado do grupo que consiste de H, alquila C₁-C₅, e halogênio, em que alquila C₁-C₅ é
5 opcionalmente substituído com de 1 a 11 halogênios;

B é selecionado do grupo que consiste de A¹ e A², em que A¹ tem a estrutura:



R¹ e R⁶ são cada um independentemente selecionados de H, alquila C₁-C₅, halogênio, e -(C(R)₂)_nA², em que alquila C₁-C₅ é opcionalmente
10 substituído com de 1 a 11 halogênios;

R² é selecionado do grupo que consiste de H, alquila C₁-C₅, halogênio, A¹, e -(C(R)₂)_nA², em que alquila C₁-C₅ é opcionalmente substituído com de 1 a 11 halogênios;

Em que um dos B e R² é A¹; e um dos B, R¹, R², e R⁶ é A² ou -
15 (C(R)₂)_nA²; de modo que o composto da fórmula I compreende um grupo A¹ e um grupo A²;

A³ é selecionado do grupo que consiste de:

(a) um anel aromático selecionado de fenila e naftila;

(b) um anel fenila fundido a um anel de cicloalquila de 5 a 7
20 membros não aromático, que opcionalmente compreende de 1 a 2 ligações duplas;

(c) um anel heterocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, S, O, e -N(O)-, e opcionalmente que também compreende 1 a 3 ligações duplas e um grupo
25 carbonila, em que o ponto de ligação de A³ ao anel fenila a que A³ é ligado é um átomo de carbono; e

(d) um anel benzoeterocíclico que compreende um anel fenila

fundido a um anel heterocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, e também opcionalmente tendo de 1 a 2 ligações duplas (além da ligação dupla do anel fenila fundido) em que o ponto de ligação de A^3 a que o anel fenila a que A^3 é ligado é um átomo de carbono;

A^2 é selecionado do grupo que consiste de:

(a) um anel aromático selecionado de fenila e naftila;

(b) um anel fenila fundido a um anel cicloalquila de 5 a 7 membros não aromático, que opcionalmente compreende de 1 a 2 ligações duplas;

(c) um anel heterocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, S, O, e -N(O)-, e opcionalmente que também compreende de 1 a 3 ligações duplas e um grupo carbonila;

(d) um anel benzoeterocíclico que compreende um anel fenila fundido a um anel heterocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, e opcionalmente também tendo de 1 a 2 ligações duplas (além da ligação dupla do anel fenila fundido); e

(e) um anel de cicloalquila $C_3.C_8$ opcionalmente tendo de 1 a 3 ligações duplas; em que A^3 e A^2 são cada um opcionalmente substituído com de 1 a 5 grupos substituintes independentemente selecionados de R_a ;

Cada R^a é independentemente selecionado do grupo que consiste de alquila $C_1.C_6$, alquenila $C_2.C_6$, alquinila $C_2.C_6$, cicloalquila $C_3.C_8$ opcionalmente tendo de 1 a 3 ligações duplas, -O-alquila $C_1.C_6$, -O-alquenila $C_2.C_6$, -O-alquinila $C_2.C_6$, -O-cicloalquila $C_3.C_8$ opcionalmente tendo de 1 a 3 ligações duplas, -C(=O)-alquila $C_1.C_6$, -C(=O)-cicloalquila $C_3.C_8$, -C(=O)H, -CO₂H, -CO₂-alquila $C_1.C_6$, -C(=O)S-alquila $C_1.C_6$, -OH, -NR³R⁴, -C(=O)NR³R⁴, -NR³C(=O)O-alquila $C_1.C_6$, -NR³C(=O)NR³R⁴, -S(O)_x-alquila

C_1-C_6 , $-S(O)_yNR_3R_4$, $-NR_3S(O)_yNR^3R^4$, halogênio, $-CN$, $-NO_2$, e um anel heterocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, o dito anel heterocíclico opcionalmente que também compreende um grupo carbonila e opcionalmente
 5 que também compreende de 1 a 3 ligações duplas, em que o ponto de ligação do dito anel heterocíclico ao anel a que R^a é ligado é um átomo de carbono, em que o dito anel heterocíclico é opcionalmente substituído com de 1 a 5 grupos substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_3 , e $-O$ -alquila C_1-C_3 , em que alquila C_1-C_3 e $-O$ -alquila C_1-C_3 são
 10 opcionalmente substituídos com de 1 a 7 halogênios;

em que para os compostos em que R^a é selecionado do grupo consiste de alquila C_1-C_6 , alquenila C_2-C_6 , alquinila C_2-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 opcionalmente substituído tendo de 1 a 3 ligações duplas, alquila C_1-C_6 , $-O$ -alquenila C_2-C_6 , $-O$ -alquinila C_2-C_6 , $-O$ -cicloalquila C_3-C_8 opcionalmente
 15 tendo de 1 a 3 ligações duplas, $-C(=O)$ -alquila C_1-C_6 , $-C(=O)$ -cicloalquila C_3-C_8 , $-CO_2$ -alquila C_1-C_6 , $-C(=O)S$ -alquila C_1-C_6 $-NR_3c(=O)O$ -alquila C_1-C_6 , e $-S(O)_x$ -alquila C_1-C_6 , R^a é opcionalmente substituído com de 1 a 15 halogênios e é opcionalmente também substituído com de 1 a 3 grupos substituintes independentemente selecionados de (a) $-OH$, (b) $-CN$, (c) $-NR^3R^4$, (d)
 20 cicloalquila $-C_3-C_8$ opcionalmente tendo de 1 a 3 ligações duplas e opcionalmente substituído com de 1 a 15 halogênios, (e) $-O$ -alquila C_1-C_4 opcionalmente substituído com de 1 a 9 halogênios e opcionalmente também substituído com de 1 a 2 grupos substituintes independentemente selecionados de $-O$ -alquila C_1-C_2 e fenila, (f) $-O$ -cicloalquila C_3-C_8 opcionalmente tendo de
 25 1 a 3 ligações duplas e opcionalmente substituído com de 1 a 15 halogênios, (g) $-CO_2H$, (h) $-C(=O)CH_3$, (i) $-CO_2$ -alquila C_1-C_4 que é opcionalmente substituído com de 1 a 9 halogênios, e (j) fenila que é opcionalmente substituído com de 1 a 3 grupos independentemente selecionados de halogênio, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, e $-OCF_3$;

com a condição de que quando B é A¹, e X e Y são -CH₂-, e Z é -C(=O)-, e R² é fenila que tem um substituinte R^a na posição 4, em que R^a é -O-alquila C₁-C₆ que é opcionalmente substituído como descrito acima, então não existe nenhum outro substituinte R^a no R² em que R^a é selecionado de -

5 OH, -O-alquila C₁-C₆, -O-alquenila C₂-C₆, -O-alquinila C₂-C₆, e -O-cicloalquila C₃-C₈ opcionalmente tendo de 1 a 3 ligações duplas, todas as quais são opcionalmente substituídas como descrito acima;

n é 0 ou 1;

p é um número inteiro de 0 a 4;

10 x é 0, 1, ou 2; y é 1 ou 2;

R³ e R⁴ são cada um independentemente selecionados de H, -alquila C₁-C₅, -C(=O)-alquila C₁-C₅ e -S(O)_y-alquila C₁-C₅, em que alquila C₁-C₅ em todos os exemplos é opcionalmente substituído com de 1 a 11 halogênios; e

15 R⁵ é selecionado do grupo consiste de H, -OH, alquila C₁-C₅, e halogênio, em que alquila C₁-C₅ é opcionalmente substituído com de 1 a 11 halogênios.

Nos compostos da fórmula I e nos grupos subseqüentes dos compostos, os grupos alquila, alquenila, e alquinila podem ser lineares ou

20 ramificados, a menos que de outro modo estabelecido.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os polímeros que aumentam a concentração são os polímeros que formam as dispersões amorfas com ingredientes farmacêuticos ativos (API's) os quais são insolúveis ou quase completamente insolúveis em água

25 por (a) dissolvendo o API ou (b) interagindo com o API de um tal modo que a API não forma cristais ou domínios cristalinos no polímero. Os polímeros que aumentam a concentração são solúveis em água ou prontamente dispersíveis em água, de modo que quando o polímero é colocado em água ou em um ambiente aquoso (por exemplo, fluidos na trato gastrointestinal (GI) ou fluidos

GI simulados), a solubilidade e/ou biodisponibilidade da API é aumentada na solubilidade ou biodisponibilidade na ausência do polímero.

As dispersões sólidas são feitas através de métodos que são adequados para causar um composto (o medicamento) para formar uma dispersão (também referida como uma dispersão amorfa) no polímero tal com
5 o medicamento é no geral amorfo ou dissolvido no polímero ou em um composto da composição, tal como um tensoativo. As dispersões são estáveis, e o medicamento não forma cristais ou outras partículas insolúveis. Tais métodos incluem métodos de solução, tais como secagem por pulverização, revestimento por pulverização, secagem por congelamento, e evaporação de
10 um co-solvente sob vácuo ou aquecendo-se uma solução de polímero e medicamento. Tais métodos também incluem os métodos que misturam o medicamento sólido com o polímero no estado fundido, tais como extrusão termorreversível, e os métodos de compor o polímero sólido não fundido e medicamento sob calor e pressão para formar uma dispersão.
15

As composições que compreendem o polímero que aumenta a concentração aumenta a concentração do inibidor de CETP em um ambiente aquoso, tal como água, o trato gastrointestinal (GI), ou um fluido GI simulado preparado para os testes laboratoriais *in vitro* com relação a uma composição
20 de controle que compreende uma quantidade equivalente do inibidor de CETP sem polímero. Uma vez que a composição é introduzida em um ambiente aquoso, a composição que compreende o polímero que aumenta a concentração e inibidor de CETP fornece uma concentração aquosa superior máxima do inibidor de CETP com relação a uma composição de controle
25 tendo a mesma concentração de inibidor de CETP mas sem o polímero que aumenta a concentração. Um enchedor inerte pode ser usado no lugar do polímero no controle para manter o inibidor de CETP na mesma concentração como na composição que compreende o polímero. O polímero preferivelmente aumenta a concentração máxima do inibidor de CETP em

uma solução aquosa por pelo menos 25%, mais preferivelmente pelo menos 50%, mais preferivelmente aumenta a concentração do medicamento para pelo menos duas vezes o dobro com relação a uma composição de controle, ou aumenta a concentração do medicamento para pelo menos 5 vezes maior do que aquela de uma composição de controle, ou aumenta a concentração do medicamento por pelo menos 10 vezes. Tal aumento amplo na concentração pode ser necessário por ordem de Inibidores de CEPT extremamente insolúveis em água para obter níveis de sangue eficazes através da dose oral. Tais soluções aquosas são no geral soluções super-saturadas com respeito ao inibidor de CETP.

As medições farmacocinéticas *in vivo* em que a concentração do medicamento é medida como uma função de tempo no sangue ou no soro após a administração da formulação para um animal de teste, as composições desta aplicação apresentam uma concentração máxima C_{max} e uma área sob a curva concentração contra o tempo (AUC) que é maior do que a de uma composição de controle que compreende uma quantidade equivalente de proteína de transferência de éster colesterílico inibidor sem o polímero que aumenta a concentração. A área sob a curva de concentração contra o tempo (AUC) é preferivelmente de pelo menos 25% maior do que de uma composição de controle, mais preferivelmente pelo menos 50% maior do que a de uma composição de controle, mais preferivelmente a área é de pelo menos duas, ou pelo menos 5 vezes maior, ou pelo menos 10 vezes maior do que a de uma composição de controle que contem a mesma quantidade de medicamento mas sem o polímero. A C_{max} também é aumentada, preferivelmente por pelo menos 25%, mais preferivelmente por pelo menos 50%, mais preferivelmente a C_{max} é aumentada a pelo menos o dobro com relação a uma composição de controle, ou pelo menos 5 vezes maior do que a de uma composição de controle, ou pelo menos 10 vezes maior do que a concentração do medicamento de uma composição de controle sem o

polímero após este ser administrado a um animal ou paciente de teste.

As composições aqui divulgadas apresentam biodisponibilidade *in vivo* melhorada do inibidor de CETP se comparado com as formulações que não possuem o polímero que aumenta a concentração. O inibidor de CETP ativo é absorvido mais rapidamente após a administração oral destas formulações. A AUC do medicamento e a concentração máxima do medicamento no sangue ou soro são aumentadas quando as formulações são administradas a um paciente.

Polímeros que Aumentam a Concentração. Uma classe de polímeros adequada para o uso com a presente invenção compreende os polímeros não celulósicos neutros. Os polímeros exemplares incluem: polímeros e copolímeros vinílicos tendo substituintes que são hidróxi, alquila, acilóxi, e amidas cíclicas. Estes incluem os álcoois polivinílicos que possuem pelo menos uma porção de suas unidades repetidas na forma não hidrolisada (acetato de vinila) (por exemplo, copolímeros de álcool polivinílico-poliacetato de vinila); polivinilpirrolidina; copolímeros do álcool polietileno polivinílico; e copolímeros de polivinilpirrolidino-poliacetato de vinila. Uma classe preferida de polímeros não iônicos não celulósicos compreende os copolímeros de polivinilpirrolidina e polivinilpirrolidina, tais como os copolímeros de polivinilpirrolidino-poliacetato de vinila, disponíveis como polímeros e copolímeros de Kollidon. Um copolímero representativo é Kollidon VA64 (copovidona).

Uma outra classe de polímeros adequados para o uso com a presente invenção compreende polímeros ionizáveis não celulósicos. Os polímeros exemplares incluem: polímeros vinílicos funcionalizados com ácido carboxílico, tais como os polimetacrilatos funcionalizados com ácido carboxílico e poliacrilatos funcionalizados com ácido carboxílico, tais como os copolímeros EUDRAGITS, fabricados pela Rohm Tech Inc., de Maiden, Massachusetts; poliacrilatos e polimetacrilatos funcionalizados com amina;

proteínas; e amidos funcionalizados com ácido carboxílico tais como glicolato de amido.

Os polímeros que aumentam a concentração também podem ser os polímeros não celulósicos que são anfífilicos, que são os copolímeros de um monômero relativamente hidrofílico e um relativamente hidrofóbico. Os exemplos incluem os copolímeros de acrilato e metacrilato (EUDRAGITS) previamente mencionados. Um outro exemplo de polímeros anfífilicos são os copolímeros de bloco de óxido de etileno (ou glicol) e óxido de propileno (ou glicol), onde as unidades de oligômero poli(propileno glicol) são relativamente hidrofóbicas e as unidades de poli(etileno glicol) são relativamente hidrofílicas. Estes polímeros são freqüentemente vendidos sob a marca registrada de Poloxamer.

Uma classe preferida de polímeros compreende polímeros celulósicos ionizáveis e neutros com pelo menos um substituinte ligado a éster e/ou éter em que o polímero tem um grau de substituição de pelo menos 0,1 para cada substituinte. Na nomenclatura aqui usada, os substituintes ligados a éter são citados antes da “celulose” como a porção ligada à estrutura de celulose por uma ligação de éter; for exemplo, o “ácido etilbenzóico celulósico” tem substituintes do ácido etoxibenzóico na estrutura de celulose. Analogamente, os substituintes ligados à éster são citados após “celulose” como o carboxilato; for exemplo, “ftalato de celulose” têm um ácido carboxílico de cada porção de ftalato ligado do éster ao polímero, com o outro grupo de ácido carboxílico do grupo ftalato restante como um grupo de ácido carboxílico livre.

Também deve ser notado que um nome de polímero tal como “ftalato do acetato de celulose” (CAP) se refere a qualquer um da família de polímeros celulósicos que possuem grupos de acetato e ftalato ligados por intermédio das ligações de éster a uma fração significativa do grupos hidroxila do polímero celulósico. No geral, o grau de substituição de cada grupo

substituinte pode variar de 0,1 a 2,9 contanto que os outros critérios do polímero sejam encontrados. O “grau de substituição” se refere ao número médio das três hidroxilas por unidade de sacarídeo repetida na cadeia de celulose que foi substituída. Por exemplo, se todas as hidroxilas na cadeia de celulose foram substituídas por ftalato, o grau de substituição de ftalato é de 3.

Também incluídos dentro de cada tipo de família polimérica estão os polímeros celulósicos que possuem substituintes adicionais acrescentados em quantidades relativamente pequenas que não alteram substancialmente o desempenho do polímero.

Os celulósicos anfifílicos podem ser preparados substituindo-se a celulose em qualquer um dos três substituintes hidroxila presentes em cada unidade de sacarídeo repetida com pelo menos um substituinte relativamente hidrofóbico. Os substituintes hidrofóbicos talvez essencialmente qualquer substituinte que, se substituído em um nível ou grau de substituição altos o suficiente, podem render o polímero celulósico aquoso essencialmente insolúvel. As regiões hidrofílicas do polímero podem ser aquelas porções que são relativamente não substituídas, visto que as hidroxilas não substituídas são por si relativamente hidrofílicas, ou aquelas regiões que são substituídas com substituintes hidrofílico. Os exemplos de substituintes hidrofóbicos incluem os grupos alquila ligados à éter tais como metila, etila, propila, butila, etc.; ou grupos alquila ligados à éster tais como acetato, propionato, butirato, etc.; e grupos arila ligados a éter e/ou éster tais como fenila, benzoato, ou fenilato. Os grupos hidrofílicos incluem os grupos não ionizáveis ligados à éter ou éster tais como hidroxialquila, substituintes hidroxietila, hidroxipropila, e os grupos do éter alquílico tais como etoxietóxi ou metoxietóxi. Os substituintes hidrofílicos particularmente preferidos são aqueles que são os grupos ionizáveis ligados à éter ou éster tais como ácidos carboxílicos, ácidos tiocarboxílicos, grupos fenóxi substituídos, aminas,

fosfatos ou sulfonatos.

Uma classe de polímeros celulósicos compreende os polímeros neutros, significando que os polímeros são substancialmente não ionizáveis na solução aquosa. Tais polímeros contêm substituintes não-ionizáveis, que podem ser ligados à éter ou ligados a éster. Os substituintes não ligados a éster ionizáveis exemplares incluem: grupos alquila, tais como metila, etila, propila, butila, etc.; grupos hidroxialquila tais como hidroximetila, hidroxietila, hidroxipropila, etc.; e grupos arila tais como fenila. Os grupos ligados a éster não ionizáveis exemplares incluem: grupos alquila, tais como acetato, propionato, butirato, etc.; e grupos arila tais como fenilato. Contudo, quando os grupos arila são incluídos, o polímero pode precisar incluir uma quantidade suficiente de um substituinte hidrofílico de modo que o polímero tem pelo menos alguma solubilidade na água em qualquer pH fisiologicamente relevante de 1 a 8.

Os polímeros não ionizáveis exemplares que podem ser usados como o polímero incluem: acetato de hidroxipropil metil celulose, hidroxipropil metil celulose, hidroxipropil celulose, metil celulose, hidroxietil metil celulose, hidroxietil celulose acetato, e hidroxietil etil celulose.

Um conjunto preferido de polímeros neutros celulósicos são aqueles que são anfifílicos. Os polímeros exemplares incluem hidroxipropil metil celulose e acetato de hidroxipropil celulose, onde as unidades celulósicas repetidas que possuem números relativamente altos de substituintes metila ou acetato com relação aos substituintes hidroxila ou hidroxipropila não substituídos constituem as regiões hidrofóbicas com relação às outras unidades repetidas no polímero.

Uma classe preferida de polímeros celulósicos compreende os polímeros que são pelo menos parcialmente ionizáveis no pH fisiologicamente relevantes e inclui pelo menos um substituinte ionizável, que pode ser ligado à éter ou ligado a éster. Os substituintes ionizáveis ligados à

éter exemplares incluem: ácidos carboxílicos, tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácidos alcoxibenzóicos tais como ácido etoxibenzóico ou ácido propoxibenzóico, os vários isômeros de ácido alcóxi-ftálico tais como ácido etoxi-ftálico e ácido etoxi-isoftálico, os vários isômeros do ácido alcoxinicotínico, tais como ácido etoxinicotínico, e os vários isômeros do ácido picolínico tais como ácido etoxipicolínico, etc.; ácidos tiocarboxílicos, tais como ácido 5 tioacético; grupos fenóxi substituídos, tais como hidroxifenóxi, etc.; aminas, tais como aminoetóxi, dietilaminoetóxi, trimetilaminoetóxi, etc.; fosfatos, tais como etóxi fosfato; e sulfonatos, tais como etóxi sulfonato. Os substituintes ligados à éster ionizáveis exemplares incluem: ácidos carboxílicos, tais como succinato, citrato, ftalato, tereftalato, isoftalato, trimelitato, e os vários isômeros do ácido piridinodicarboxílico, etc.; ácidos tiocarboxílicos, tais como tiosuccinato; grupos fenóxi substituído, tais como aminoácido salicílico; aminas, tais como aminoácidos naturais ou sintéticos, tais como alanina ou fenilalanina; fosfatos, tais como fosfato de acetila; e sulfonatos, tais como sulfonato de acetila. Quanto aos polímeros substituídos aromáticos para também ter o requisito de solubilidade aquosa, também é desejável que grupos hidrofílicos suficientes tais como grupos funcionais hidroxipropila ou ácido carboxílico sejam ligados ao polímero para fornecer o polímero solúvel em água pelo menos nos valores de pH onde quaisquer grupos ionizáveis são ionizados. Em alguns casos, o grupo aromático pode ser ionizável por si, tal como substituintes de ftalato ou trimelitato. Os polímeros celulósicos exemplares que são pelo menos parcialmente ionizados a pH fisiologicamente relevantes incluem: succinato do acetato de hidroxipropil metil celulose, succinato de hidroxipropil metil celulose, succinato de hidroxipropil celulose acetato, succinato de hidroxietil metil celulose, succinato de hidroxietil celulose acetato, ftalato de hidroxipropil metil celulose, succinato de hidroxietil metil celulose acetato, hidroxietil ftalato do acetato de metil celulose, carboxietil celulose,

carboximetil celulose, ftalato do acetato de celulose, ftalato do acetato de metil celulose, ftalato de etila do acetato de celulose, ftalato do acetato de hidroxipropil metil celulose, hidroxipropil ftalato do acetato de metil celulose, ftalato do succinato de acetato de hidroxipropil metil celulose, ftalato do succinato do acetato de hidroxipropil metil celulose, ftalato do succinato de hidroxipropil metil celulose, ftalato do propionato de celulose, ftalato de butirato de hidroxipropil celulose, trimelitato de acetato de celulose, acetato de metil trimelitato de celulose, trimelitato de etil acetato de celulose, acetato de hidroxipropil trimelitato de celulose, acetato de hidroxipropil metil trimelitato de celulose, succinato do acetato de trimelitato hidroxipropil celulose, trimelitato de propionato de celulose, trimelitato de butirato de celulose, tereftalato do acetato de celulose, isoftalato do acetato de celulose, piridinodicarboxilato de acetato de celulose, ácido salicílico de acetato de celulose, acetato do ácido hidroxipropil salicílico de celulose, acetato do ácido etilbenzóico de celulose, acetato do ácido hidroxipropil etilbenzóico de celulose, acetato do ácido etil ftálico de celulose, acetato do ácido etil nicotínico de celulose, e acetato do ácido etil picolínico de celulose.

Os polímeros celulósicos exemplares que se encontram na definição de anfífilico, tendo regiões hidrofílicas e hidrofóbicas incluem os polímeros tais como ftalato do acetato de celulose e trimelitato de acetato de celulose onde as unidades celulósicas repetidas que tem um ou mais substituintes de acetato são hidrofóbicos com relação àqueles que não tem nenhum substituinte de acetato ou tem um ou mais substituintes de ftalato ou trimelitato ionizados.

Um subconjunto particularmente desejável dos polímeros celulósicos ionizáveis são aqueles que possuem tanto um substituinte do ácido carboxílico funcional aromático quanto um substituinte alquilado e portanto são anfífilicos. Os polímeros exemplares incluem o ftalato do acetato de celulose, ftalato do acetato de metil celulose, ftalato do acetato de etil

celulose, ftalato do acetato de hidroxipropil metil celulose, ftalato de hidroxilpropil metil celulose, ftalato do acetato de hidroxipropil metil celulose, succinato do ftalato do acetato de hidroxipropil metil celulose, ftalato de propionato de celulose, ftalato do butirato de hidroxipropil celulose, acetato de trimelitato de celulose, acetato de metil trimelitato celulose, etil trimelitato de acetato de celulose, hidroxipropil trimelitato de acetato de celulose, hidroxipropil metil trimelitato de acetato de celulose, succinato de hidroxipropil trimelitato de acetato de celulose, trimelitato de propionato de celulose, trimelitato de butirato de celulose, tereftalato do acetato de celulose, isoftalato do acetato de celulose, piridinodicarboxilato do acetato de celulose, acetato do ácido salicílico de celulose, acetato do ácido hidroxipropil salicílico de celulose, acetato do ácido etilbenzóico de celulose, acetato do ácido hidroxipropil etilbenzóico de celulose, acetato do ácido etil ftálico de celulose, acetato do ácido etil nicotínico de celulose, e acetato do ácido etil picolínico de celulose.

Um outra subconjunto particularmente desejado dos polímeros de celulose ionizáveis são aqueles que possuem um substituinte de carboxilato não aromático. Os polímeros exemplares incluem succinato do acetato de hidroxipropil metil celulose, succinato de hidroxipropil metil celulose, succinato de hidroxipropil celulose acetato, succinato do acetato de hidroxietil metil celulose, succinato de hidroxietil metil celulose, e succinato do acetato de hidroxietil celulose.

Como listado acima, uma ampla faixa de polímeros podem ser usados para formar as dispersões amorfas de inibidores de CEPT. Um subgrupo preferido compreende os polímeros celulósicos que são solúveis em água no seu estado não ionizável e também são solúveis em água no seu estado ionizado. Uma subclasse particular de tais polímeros são os então chamados polímeros “entéricos”, que incluem, por exemplo, certos graus de ftalato do acetato de hidroxipropil metil celulose e trimelitato de acetato de

celulose. As dispersões formadas de tais polímeros no geral mostram grandes aumentos da concentração de medicamento máxima nos testes de dissolução com relação àquelas para um controle de medicamento cristalino. Além disso, os graus não-entéricos de tais polímeros bem como os polímeros celulósicos intimamente relacionados são esperados desempenhar-se bem devido às semelhanças nas propriedades físicas dentro da classe inibidora de CETP.

Um grupo especialmente preferido de polímeros celulósicos compreende um succinato do acetato de hidroxipropil metil celulose (HPMCAS), ftalato de hidroxipropil metil celulose (HPMCP), ftalato do acetato de celulose (CAP), trimelitato de acetato de celulose (CAT), ftalato do acetato de metil celulose, ftalato do acetato de hidroxipropil metil celulose, tereftalato do acetato de celulose e isoftalato do acetato de celulose. Os polímeros mais preferidos são o succinato do acetato de hidroxipropil metil celulose, ftalato de hidroxipropil metil celulose, ftalato do acetato de celulose, e trimelitato de acetato de celulose.

Quando os polímeros específicos que são adequados para o uso nas composições da presente invenção são misturados, as misturas de tais polímeros também podem ser adequadas. Deste modo o termo “polímero” é intencionado incluir as misturas de polímeros além de uma espécie única de polímero.

As dispersões amorfas dos inibidores de CEPT da fórmula I e polímero que aumenta a concentração podem ser feitas de acordo com quaisquer processos que resultam em pelo menos uma porção maior (pelo menos 60%, preferivelmente pelo menos 80%, mais preferivelmente pelo menos 90%) do inibidor de CETP estando no estado amorfo. Estes incluem os processos mecânicos, tais como moagem e extrusão; processos de fusão, tais como fusão de alta temperatura, extrusão termorreversível, fusão de solvente modificado, e processos de congelamento por fusão; e processos solventes, incluindo processos de precipitação não solventes, revestimento por

pulverização, e secagem por pulverização. Embora as dispersões da presente invenção podem ser feitas por qualquer um destes processos, é no geral preferido que o inibidor de CETP nas dispersões amorfas seja substancialmente amorfa e seja substancialmente distribuída de modo homogêneo por todo o polímero. As quantidades relativas de inibidor de CETP cristalino e amorfo da fórmula I podem ser determinadas por vários métodos analíticos, incluindo calorimetria de escaneamento diferencial (DSC) e difração de pó de raio-X (XRPD).

Os processos preferidos para tornar as dispersões amorfas dos compostos da fórmula I em um polímero que aumenta a concentração incluem (a) extrusão termorreversível e (b) secagem por pulverização. Os polímeros preferidos para o uso nestes processos são polivinilpirrolidina, copolímeros de polivinilpirrolidino-acetato de polivinila (por exemplo Kollidon), HPC, HPMCAS, HPMC, HPMCP, CAP, e CAT. Os polímeros preferidos para o uso na extrusão termorreversível são polivinilpirrolidina e os copolímeros de polivinilpirrolidino-acetato de polivinila (Kollidon), com Kollidon VA64 (copovidona) sendo o polímero mais preferido. Os polímeros preferidos para secagem por pulverização incluem HPC, HPMCAS, HPMC, HPMCP, CAP, e CAT, com HPMCAS sendo o polímero mais preferido. Ambos estes processos são bem conhecidos na técnica. Na secagem por pulverização, o polímero, composto ativo, e outros ingredientes opcionais, tais como tensoativos, são dissolvidos em um solvente e são depois pulverizados através de um bocal como uma pulverização fina em uma câmara onde o solvente é rapidamente evaporado para tornar as partículas finas que compreendem o polímero, medicamento, e outros ingredientes opcionais. O solvente é qualquer solvente em que todos os componentes da composição são solúveis e que é prontamente evaporado em uma secagem por pulverização. O solvente também deve ser adequado para o uso na preparação de composições farmacêuticas. Os solventes exemplares são aceto, metanol e etanol. Metanol

e aceto são preferidos. Na extrusão termorreversível, o polímero, medicamento, e tensoativos opcionais são misturados juntos em um processo de granulação úmido ou outro processo de mistura, e depois a mistura do polímero, medicamento e tensoativo é alimentada na câmara de uma extrusora, preferivelmente um extrusora de parafuso duplo para obter uma melhor mistura, e são depois completamente fundidos e misturados para fazer uma dispersão amorfa.

As dispersões amorfas podem ter opcionalmente um ou mais tensoativos incluídos na formulação. Os tensoativos podem aumentar a taxa de dissolução facilitando-se a umectação, por meio disto aumentando a concentração máxima do medicamento dissolvido. Os tensoativos também podem tornar a dispersão mais fácil para processar. Os tensoativos também podem estabilizar as dispersões amorfas inibindo-se a cristalização ou precipitação do medicamento interagindo-se com o medicamento dissolvido por tais mecanismos como complexação, formação de complexos de inclusão, formação de micelas, e adsorção da superfície do medicamento sólido. Os tensoativos adequados incluem os tensoativos catiônicos, aniônicos, e tensoativos não-iônicos. Estes incluem por exemplo ácidos graxos e sulfonatos de alquila; tensoativos catiônicos tais como cloreto de benzalcônio (Hyamina 1622, disponível da Lonza, Inc., Fairlawn, Nova Jérsei); tensoativos aniônicos, tais como sulfossuccinato de dioctila sódico (Docusato de Sódio, disponível da Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, Missouri) e lauril sulfato de sódio (dodecil sulfato de sódio); ésteres do ácido graxo de sorbitano (séries SPAN de tensoativos); Vitamina E TPGS; ésteres de polioxietileno do ácido graxo de sorbitano (séries de Tween de tensoativos, disponíveis da ICI Americas Inc., Wilmington, Delaware); óleos de mamona de polioxietileno e óleos de mamona hidrogenados tais como Cremophor RH-40 e Cremopher EL; Liposorb P-20, disponíveis da Lipochem Inc., Patterson Nova Jersei; Capmul POE-O, disponível da Abitec Corp., Janesville,

Wisconsin), e tensoativos naturais tais como ácido taurocólico sódico, 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina, lecitina, e outros fosfolipídeos e mono- e diglicerídeos.

5 As formulações aqui divulgadas têm utilidade no tratamento de doenças que podem ser tratadas com os inibidores de CEPT, incluindo aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, distúrbios cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio,
10 lesão por reperfusão, restenose angioplástica, hipertensão, complicações vasculares de diabetes, obesidade e endotoxemia, em que cada doença é tratada administrando-se uma formulação aqui divulgada a um paciente em necessidade de tratamento para a doença, onde a formulação é administrada em uma quantidade que é terapêutica para aquela doença particular.

15 As formulações aqui divulgadas também são usadas na fabricação de medicamentos para tratar as doenças acima descritas.

No caso de certas doenças, tais como aterosclerose, doença vascular periférica, distúrbios cardiovasculares, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio,
20 lesão por reperfusão, restenose angioplástica, e complicações vasculares da diabetes, as formulações podem ser adequadas para prevenir a doença ou atrasar o início da doença em pacientes que estão no risco de desenvolver a doença. As formulações também podem ser úteis na prevenção ou atraso da recorrência de certas doenças ou
25 eventos adversos, tais como infarto do miocárdio, isquemia, isquemia cardíaca, e acidente vascular cerebral.

As formulações que compreendem compostos tendo a fórmula I-Ij e II também são úteis para diminuir o colesterol LDL em um paciente tendo o colesterol LDL elevado. As formulações também são úteis para

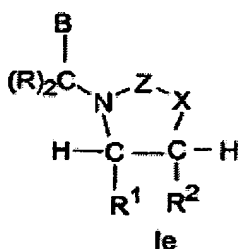
aumentar o colesterol HDL em um paciente tendo um baixo colesterol HDL. As formulações podem ser especialmente benéficas a um paciente aumentando-se tanto o colesterol HDL quanto reduzindo o colesterol LDL, deste modo aumentando a razão de colesterol HDL:LDL. Um aumento na
 5 razão de colesterol HDL:LDL é no geral acreditada ser um indicador de um risco reduzido de ataque cardíaco. Também foi observado que as formulações aqui divulgadas não aumentam a pressão no sangue, como ocorreu em alguns pacientes que tomavam torcetrapib.

Com respeito à classe de Inibidores de CEPT, várias formas de
 10 realização dos compostos da fórmula I são descritos abaixo:

Em subconjuntos referidos dos compostos tendo a fórmula I, X é selecionado do grupo que consiste de -O-, -NH-, e -N(alquila C₁.C₃)-. X também pode ser selecionado do grupo que consiste de -O-, -NH-, e -N(CH₃). Em subconjuntos altamente preferidos, X é O.

15 Em muitas formas de realização, Z é -C(=O)-.

Um subgrupo preferido dos compostos tem a Fórmula Ie, incluindo os sais farmaceuticamente aceitáveis destes



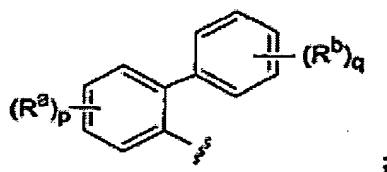
Nos compostos da fórmula Ie, X é selecionado do grupo consiste de -O-, -NH-, -N(alquila C₁.C₅)- e -(CH₂)-;

20 Z é selecionado do grupo consiste de -C(=O)-, -S(O)₂-, e -C(=N-R⁹)-, em que R⁹ é selecionado do grupo consiste de H, -CN, e alquila C₁.C₅ opcionalmente substituído com de 1 a 11 halogênios;

Cada R é independentemente selecionado do grupo que consiste de H e -CH₃;

25 B é selecionado do grupo consiste de A¹ e A², em que A¹ tem a

estrutura:



R^1 é selecionado do grupo consiste de H, alquila C_1-C_5 , e $-(C(R)_2)_nA^2$, em que alquila C_1-C_5 é opcionalmente substituído com de 1 a 11 halogênios;

5 R^2 é selecionado do grupo consiste de H, alquila C_1-C_5 , A^1 , e $-(C(R)_2)_nA^2$, em que alquila C_1-C_5 é opcionalmente substituído com de 1 a 11 halogênios;

Em que um de B e R^2 é A^1 ; e um de B, R^1 , e R^2 é A^2 ou $-(C(R)_2)_nA^2$; de modo que o composto da fórmula Ie compreende um grupo A^1
10 e um grupo A^2 ;

A^2 é selecionado do grupo consiste de fenila, ciclo-hexila, e piridila, em que A^2 é opcionalmente substituído com de 1 a 2 grupos substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_4 , e CN , em que alquila C_1-C_4 é opcionalmente substituído com de 1 a 3
15 halogênios;

Cada R^a é independentemente selecionado do grupo consiste de alquila C_1-C_3 e halogênio, em que alquila C_1-C_3 é opcionalmente substituído com de 1 a 3 halogênios;

20 Cada R^b é independentemente selecionado do grupo consiste de Cl_5F , alquila C_1-C_4 , e $-O$ -alquila C_1-C_4 , em que alquila C_1-C_4 e $-O$ -alquila C_4-C_4 são opcionalmente substituídos com de 1 a 5 F;

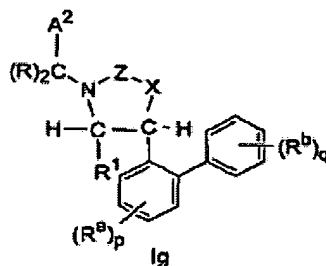
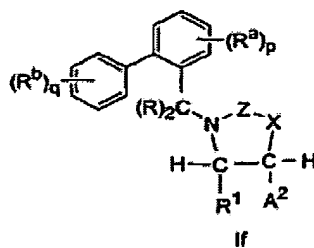
n é 0 ou 1;

p é um número inteiro de 0 a 2; e

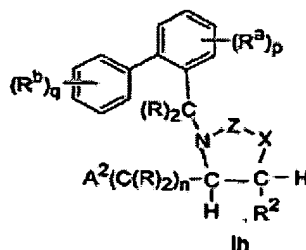
q é um número inteiro de 0 a 3.

25 Os subconjuntos de compostos tendo a fórmula Ie incluem os compostos da fórmula If, Ig, e Ih, e os sais farmaceuticamente aceitáveis

destes:



e



Nos compostos da fórmula If, Ig, e Ih, R^1 e R^2 são cada um independentemente selecionados de H e alquila $C_1.C_5$, em que alquila $C_1.C_5$ é
5 opcionalmente substituído com de 1 a 11 halogênios. Outros grupos são como previamente definidos.

Nos subconjuntos dos compostos descritos acima, A^2 pode ser selecionado do grupo que consiste de fenila, ciclo-hexila, e piridila, em que A^2 é opcionalmente substituído com de 1 a 2 grupos substituintes
10 independentemente selecionados de halogênio, $-CH_3$ $-CF_3$, e $-CN$.

Nos subconjuntos dos compostos descritos acima, cada R_a independentemente é selecionado do grupo consiste de $-CF_3$ e Cl.

Nos subconjuntos dos compostos descritos acima, cada R_b é independentemente selecionado do grupo que consiste de alquila $C_1.C_3$, -
15 OCH_3 , e F.

Nos subconjuntos dos compostos descritos acima, R^1 e R^2 são

cada um independentemente selecionados do grupo que consiste de H e alquila C_1-C_2 .

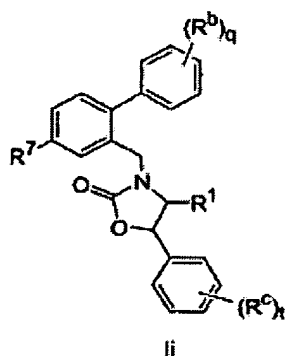
Nos subconjuntos dos compostos descritos acima, X é selecionado de -O-, -NH-, -N(CH₃)-, e -CH₂-.

5 Nos subconjuntos dos compostos descritos acima, Z é selecionado do grupo que consiste de -C(=O)-, -S(O)₂- e -C(=N-CN)-.

Nos subconjuntos dos compostos descritos acima, p é 1.

Nos subconjuntos dos compostos descritos acima, q é 2 ou 3.

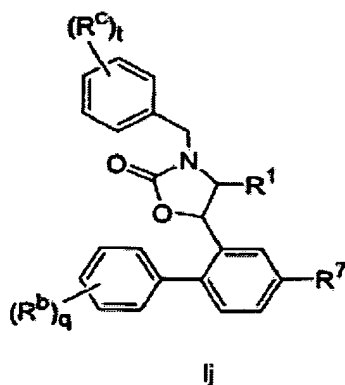
10 Um subconjunto dos compostos previamente definidos compreende os compostos tendo a fórmula Ii, e os sais farmaceuticamente aceitáveis destes:



Na fórmula Ii, R⁷ é selecionado do grupo consiste de Cl e -CF₃.

15 Rc é selecionado do grupo consiste de halogênio, -CH₃ -CF₃, e -CN; e t é um número inteiro de 0 a 2. Outros grupos são como previamente definidos.

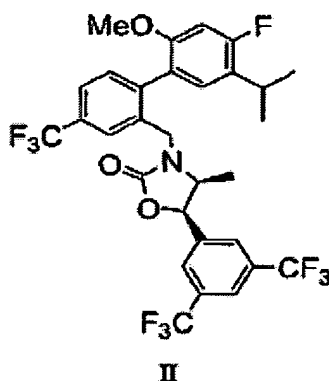
Um subconjunto dos compostos previamente definidos compreende os compostos tendo a fórmula Ij, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



Na fórmula Ij, R^7 é selecionado do grupo consiste de Cl e -
 CF_3 .

R_c é selecionado do grupo consiste de halogênio, -CH₃ -CF₃,
 e -CN; e t é um número inteiro de 0 a 2. Outros grupos são como previamente
 5 definidos.

Uma forma de realização particularmente preferida desta
 invenção é direcionada a um composto tendo fórmula II, incluindo os sais
 farmaceuticamente aceitáveis destes:



A classe de compostos descritos acima, incluindo o composto
 10 tendo a fórmula II, é descrita nos Pedidos PCT atribuídos N^{os} WO
 2006/014413 e WO 2006/014357. As sínteses destes compostos são
 fornecidas nos pedidos citados acima. Uma síntese do Composto II e dos
 compostos relacionados também são fornecidas abaixo.

Definições

15 Os termos usados por todo este pedido, e particularmente nos
 exemplos, são no geral bem conhecidos aos químicos cujo trabalho na área da
 pesquisa de processos e pesquisa farmacêutica. Alguns destes termos são
 definidos abaixo:

“EDC” é 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

20 “DIPEA” é diisopropiletilamina.

“Halogênio” inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

“HOBt” é 1-Hidroxibenzotriazol.

“IPAC” é acetato de isopropila.

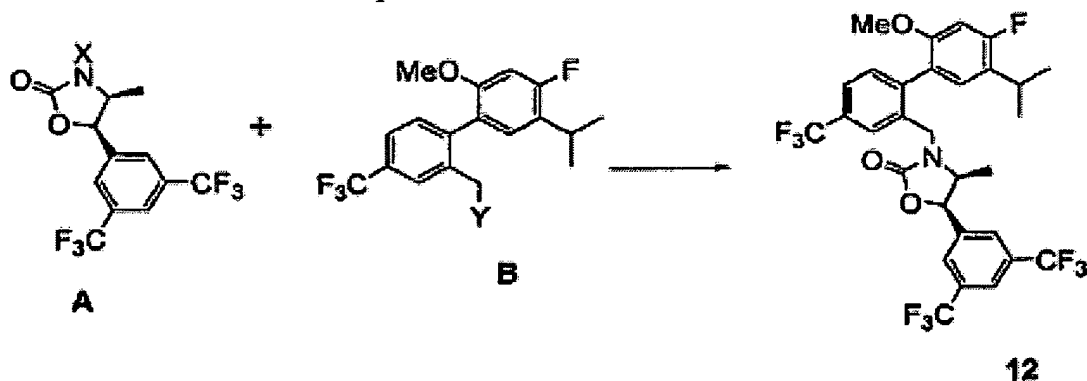
“Me” representa metila.

“NaHMDS” é hexametidissilazida sódica.

“amina de Weinreb” é N,O-dimetilidroxilamina.

SÍNTESE DO COMPOSTO II E COMPOSTOS RELACIONADOS

5 Os inibidores de CEPT que são feitos nas formulações neste pedido são feitos através de uma síntese altamente convergente, apresentada na equação abaixo para o composto tendo a fórmula I, que é identificado nos seguinte esquemas como o Composto 12. A síntese compreende a síntese de dois intermediários chaves, A e B. Os intermediários chave A e B são depois
10 ligados em uma reação de alquilação do oxazolidino e o grupo bifenilalquila substituído com Y render o produto final 12.

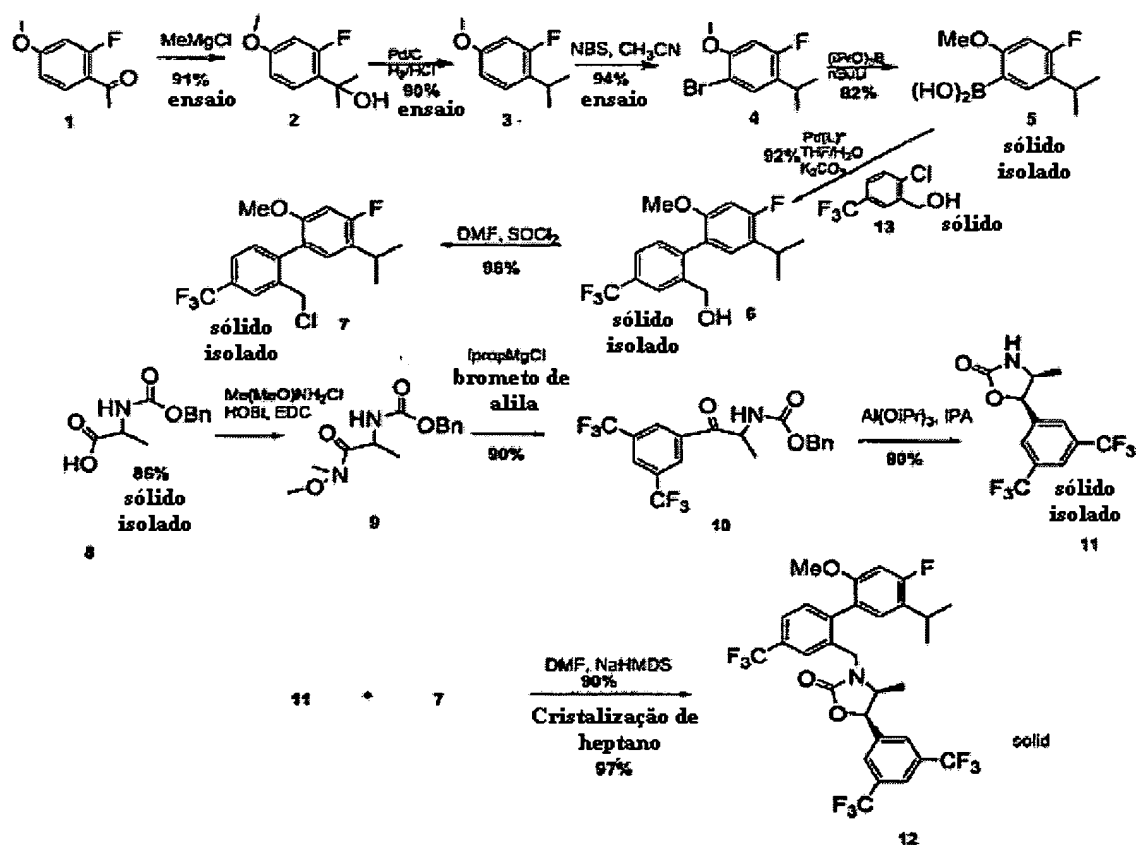


Na seqüência acima, no Intermediário A, X é H ou o cátion de um grupo metálico 1 (por exemplo, Na, K, Li, ou Cs) na base conjugada base da amina, que pode ser obtida através da reação de um hidreto metálico ou de
15 um composto de metal alquílico com a amina livre. Os exemplos incluem o oxazolidino livre como o reagente (X=H), ou o sal de Na, K, Li, ou Cs do oxazolidino desprotonado, como poderia ser feito pela reação do oxazolidino com tais reagentes como amida sódica, NaHMDS₃ ou KHMDS. Os grupos X preferidos são H e Na. O grupo mais preferido para esta reação particular é
20 Na.

Y é um grupo de partida (isto é, um grupo que é facilmente deslocado). O grupo de partida é usualmente aniônico após ser deslocado. Os grupos de partida mais comuns são halogênios, tais como Cl, Br, I ou F. O

grupo de partida também pode estar na forma desprotonada de um ácido orgânico, tal como triflato ou trifluoroacetato. Os grupos de partida Y mais preferidos são os halogênios Br, Cl e I. uma síntese completa do Composto 12 é apresentada abaixo. As sínteses deste composto e compostos inibidor de CETP relacionados são fornecidos no Pedido PCT comumente atribuídos N^o US/2005/023775 e Pedido US N^o 11/173295.

Esquema 1

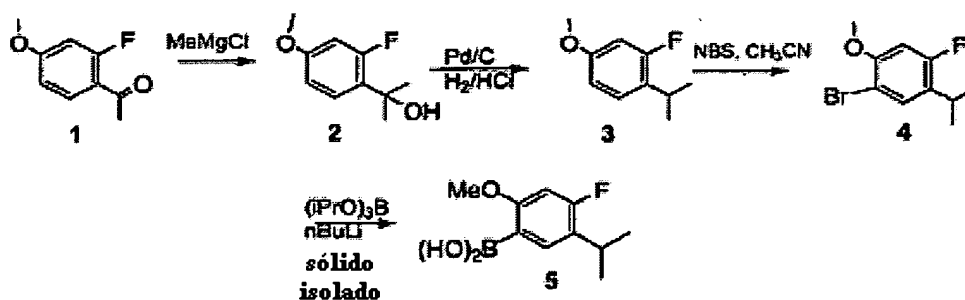


Síntese do Intermediário 7

O Intermediário 7 é feito em 6 etapas a partir de materiais prontamente disponíveis. A síntese é sumariada abaixo como uma síntese de quatro etapas do intermediário 5 de ácido borônico, que é isolado como um material sólido. O ácido borônico é depois continuado em mais duas etapas até o intermediário chave 7, que também é isolado como um produto sólido.

O intermediário de ácido borônico é sintetizado em 4 etapas como apresentado abaixo, e como sumariado no Esquema 2. Os rendimentos também são apresentados no Esquema 2:

Esquema 2

Conversão de 1 para 2:

THF (24 l) foi adicionado a um recipiente cilíndrico de 100 l na temperatura ambiente. A este foram adicionados 2,75 kg de CeCl_3 . A pasta fluida resultante foi amadurecida na temperatura ambiente por 1,5 horas. Uma amostra foi depois examinada sob um microscópio para confirmar que a mudança de forma desejada ocorreu. A pasta fluida foi resfriada até 9°C e MeMgCl foi adicionado. A taxa de adição foi ajustada para manter a temperatura interna abaixo de 19°C . A mistura foi resfriada até -11°C , e uma solução de acetofeno 1 (4,0 kg diluído até 10 l com THF) foi adicionada às gotas, mantendo a temperatura interna abaixo de 0°C . A mistura de reação foi depois amadurecida em uma temperatura abaixo de 0°C por uma hora. A reação foi extinta com 5,7 l de HCl 3 N de uma maneira às gotas, mantendo a temperatura interna abaixo de 15°C . A mistura de reação extinta foi depois amadurecida de 5 a 10°C por 1,5 hora e foi filtrada através de um tampão de Solka Flok.

Hidrogenação de 2 para 3:

A solução do 2 foi o solvente trocado por etanol (~ 18 l de volume), e 1,9 l de HCl foi adicionado, seguido por 190 gm de Pd/C a 10% (50% de água). A mistura foi colocada sob 15 psi (103,4 kPa) de hidrogênio a 40°C até a reação estar completa com base na análise de HPLC. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente. O catalisador foi removido através de filtração usando Solka-Flok como um auxiliar de filtro. O produto de anisol em etanol foi então o solvente trocado na acetonitrila para a etapa seguinte.

Bromação de 3 para 4:

O anisol 3 é diluído em acetonitrila (1,72 l, 4 mmol 3). Esta mistura é aquecida até 35° C, e NBS (1,1 eq, 84 g) é adicionado em uma adição sólida única. A reação é mantida a 35°C e é completada de 2 a 4 horas. A solução é concentrada até 400 ml de volume total e diluída com 1 l de tolueno. A solução é depois lavada com tiosulfato de sódio e água para remover o subproduto succinimida. A camada orgânica é depois concentrada e o solvente trocado com tolueno.

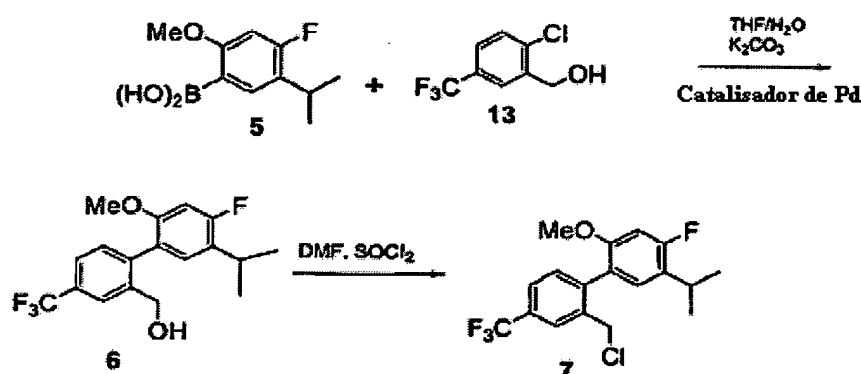
Conversão de Brometo de Arila 4 para Ácido borônico 5:

Um recipiente de reação de vidro de 75 l foi carregado com 1,87 kg de brometo de arila 4 (7,6 mol), que foi adicionado como 6,4 kg de uma solução de 29,1% em peso de 4 em tolueno. Esta solução foi diluída com 5,6 l de THF. O recipiente foi agitado com nitrogênio, e borato de triisopropila (1,35 eq, 2,35 l, 10,3 mol) foi adicionado. A mistura foi resfriada até < -70° C. Depois 5,9 l de 1,6 M de n-BuLi em hexanos (9,5 mol) foram adicionados lentamente por 4 horas, mantendo uma temperatura de < -55° C. Trinta minutos após o término da adição de n-BuLi, a reação foi terminada por análise LC. A reação foi aquecida até -35° C e extinta em uma solução 3,0 M de H₂SO₄ (5,6 l). A fase aquosa após a extinção deve ser ácida (pH ~ 2). MTBE (7,5 l) foi adicionado à mistura para diluir a camada orgânica. A mistura foi agitada (15 minutos) e a camada aquosa foi retirada. A camada orgânica foi lavada com outros 5,6 l de uma solução 3,0 M de H₂SO₄ (15 min). Após separar as camadas novamente, a camada orgânica de MTBE/Tolueno foi extraída duas vezes com 1 M de KOH (15,1 l primeiro e depois 7,6 l). As duas extrações de KOH foram combinadas, diluídas com 2-propanol (6,4 l), e resfriadas até 15° C. Depois, a solução foi lentamente acidificada ao pH ~ 2 usando 3,0 M de ácido sulfúrico (~ 7,6 l) enquanto mantendo a temperatura de 15 a 20° C. A pasta fluida resultante foi agitada por 1 hora e depois filtrada. A torta do filtro foi lavada com água (2 x 6 l) e

secada sob um fluxo de ar por 1 dia. O sólido filtrado foi colocado em um forno sob vácuo a 50° C por 2 a 3 dias para decompor uma impureza de diarila e para secar o sólido cristalino branco escuro, que era o ácido borônico 5.

5 O ácido borônico 5 é depois convertido ao intermediário de biarila 7 nas 2 etapas, que são sumariadas no Esquema 3 abaixo e são descritos em detalhes nos procedimentos subseqüentes.

Esquema 3



Etapa 1: Reação de Ligação de Suzuki do Ácido borônico 5 e Cloreto de Arila
13 para produzir 6:

10 Uma solução 3 M de K₂CO₃ é preparada adicionando-se 4,71 kg do K₂CO₃ sólido a 10,3 l de água. O resfriamento é aplicado para manter a solução de 20 a 25° C. THF (12 l), cloreto de arila 13 (2,69 kg), e ácido borônico 5 (2,74 kg) são adicionados a K₂CO₃ seguido de um l l de enxágüe de THF. A análise de HPLC é usada para confirmar a razão de 1,00/1,00 de 5/13. A solução é desgaseificada espargindo-se com gás de nitrogênio por 70 minutos. O catalisador, dicloreto de 1,1-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paládio (42 g) é adicionado como um sólido e é seguido por um enxágüe de THF desgaseificado (1,5 l). A camada orgânica se torna marrom escuro imediatamente. A mistura bifásica é envelhecida a de 36° a 40°C com agitação vigorosa. Após a HPLC revelar a conversão completa (15 a 18 horas), a mistura é resfriada até a temperatura e a camada aquosa é removida. À camada orgânica é adicionado heptano (25,6 l) e água (25,6 l) e as camadas

são cortadas. A camada orgânica é lavada com água (19 l). A camada orgânica é tratada com 680 g de Darco KB-B na temperatura ambiente por 60 minutos e filtrada através de solka-flok com uma lavagem de THF/Heptano a 10% (~15 l). O solvente é trocado com heptano (~35 l) de ~45 a 50° C até < 0,5% em volume de THF ser deixado. Mais heptano é adicionado para trazer o volume total de ~45 a 50 l. A solução foi semeada com cristais obtidas a partir de uma realização precoce se nenhum leito de grãos se formar. A pasta fluida é lentamente resfriada até a temperatura ambiente e depois até -15° C. Após envelhecer a -15° C por de 1 a 2 horas, após a LC dos sobrenadantes apresentar que haverá ~2 g/l de perda de produto no sobrenadante, a pasta fluida é filtrada e o produto é lavado com heptano gelado (~25 l), fornecendo o composto 6.

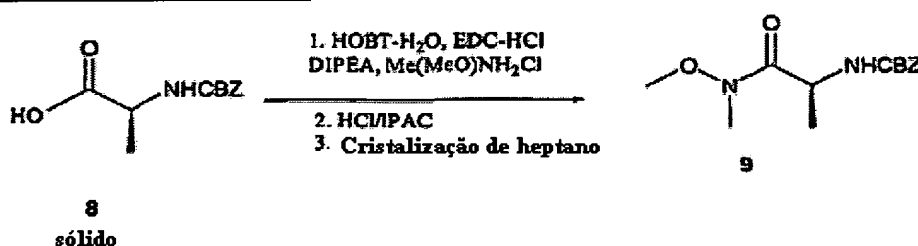
Etapa 2: Cloração de 6 a 7:

A uma solução de composto de biarila 6 (3,4 kg) em DMF (17L) que foi mantida a 100° C foi adicionado cloreto de tionila (940 ml), e depois a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente. A mistura foi envelhecida até > 99,8% de conversão ser medida por HPLC. Água (3,4 l) foi depois adicionada. Cristais de grãos (1% em peso) foram adicionados, e a mistura foi envelhecida por 30 minutos antes de adicionar lentamente 5,1 l de água adicional durante ~1 hora. O sólido foi filtrado e lavado com primeiro 20 l de 1:1 DMF:água e depois 3 x 20 l de água. O produto sólido 7 foi secado a 200° C até < 0,1% em peso restar.

Síntese Quiral de (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenila]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (11)

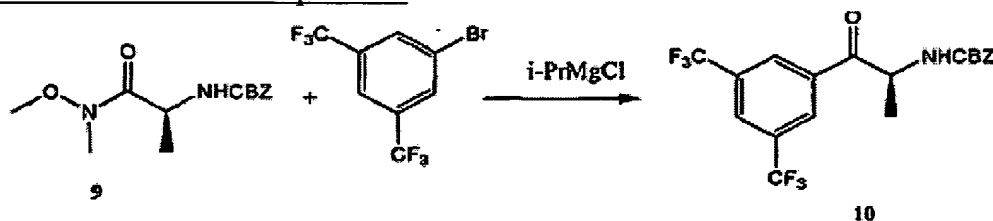
O intermediário de oxazolidino 11 é feito diretamente a partir do material de partida CBZ-L-alanina quiral (8) através de uma via de três etapas apresentada abaixo. O enantiômero deste composto (4R,5S)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenila]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona pode ser feito através de uma via análoga começando de CBZ-D-alanina.

Etapa 1: Conversão de 8 a 9:



CBZ-L-alanina (6.5 kg, 28.5 mol), hidrato de HOBT (4,8 kg, 34,8 mol), amina de Weinreb – sal de HCl (3,4 kg, 36,2 mol) e THF (32 l) são carregados a um frasco transparente sob nitrogênio. A mistura é resfriada de 0 a 100° C e depois DIPEA (12,4 l) é lentamente adicionado a uma temperatura de menos do que 250° C. EDC-HCl (7 Kg, 36,2 mol) é depois adicionado lentamente com resfriamento de 15° a 25°C. A pasta fluida é envelhecida durante a noite de 20° a 25°C. A mistura é depois resfriada de 0° a 10° C, e 3 N de HCl (12 l) é adicionado lentamente. Depois DPAC (32 l) é adicionado e as camadas são separadas. A camada orgânica é lavada uma vez com HCl (13 l) e duas vezes com 8% de NaHCO₃ (13 l) (ATENÇÃO: ESPUMAÇÃO). A camada orgânica é depois concentrada sob vácuo a cerca de 15 l a 50°C. A solução limpa é resfriada lentamente a uma temperatura ambiente, permitindo o produto cristalizar. Heptano (~70 l) é depois adicionado lentamente. A pasta fluida é filtrada, lavada com heptano (18 l), e secada na temperatura ambiente no pote do filtro. O produto é obtido com >99,9% de ee medido através de HPLC quiral.

Etapa 2: Conversão de 9 para 10

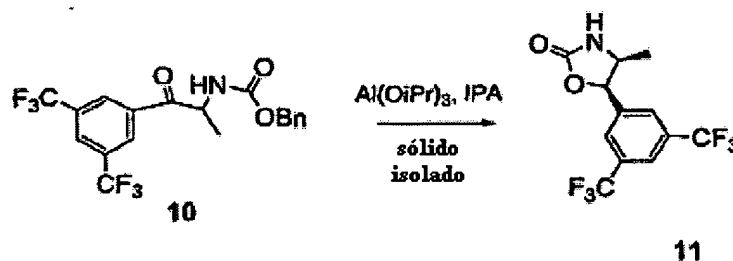


A amida de Weinreb 9 da etapa anterior (6 kg, 22,5 mol) e 3,5-bis(trifluorometil)bromobenzeno (4,85 l, 28,1 mol) são dissolvidas em THF anidro (24 l). A solução é purgada com nitrogênio para remover o oxigênio. Os teores de água devem ser de < 500 ppm neste ponto. A destilação

atmosférica pode ser realizada para remover de modo azeotrópico a água se necessário. A solução é resfriada até -100°C e iso-PrMgCl em THF (56,4 mol) é lentamente adicionado (2 horas) à reação por intermédio de um funil de adição, mantendo a temperatura de reação em $< -5^{\circ}\text{C}$. A solução é deixada
 5 aquecer até 20°C e envelhecida durante a noite a 20°C , até a amida ser $< 0,5$ LCAP. A reação é depois resfriada até -100°C sob nitrogênio e é extinta lentamente durante 2 horas em 5N de HCl (14 l) que é mantida de 0 a 50°C . MTBE (12 l) é adicionado e a mistura bifásica é agitada por 5 minutos. Após aquecer de 20° a 25°C , esta é deixada assentar por 30 minutos, e depois as
 10 camadas são separadas. A camada orgânica é lavada com água duas vezes (12 l)

A camada orgânica é transferida no vácuo através de um filtro PTFE em série de 1 micron em um frasco de destilação e é depois concentrado até ~12 l sob vácuo (temperatura interna $< 40^{\circ}\text{C}$) a um volume
 15 agitado mínimo. A solução é depois secada de modo azeotrópico com tolueno e pegada a um volume agitado mínimo novamente. A solução contendo ceto 10 é diretamente usada na etapa seguinte.

Etapa 3: Redução de Ceto 10 para Oxazolidino Quiral 11:

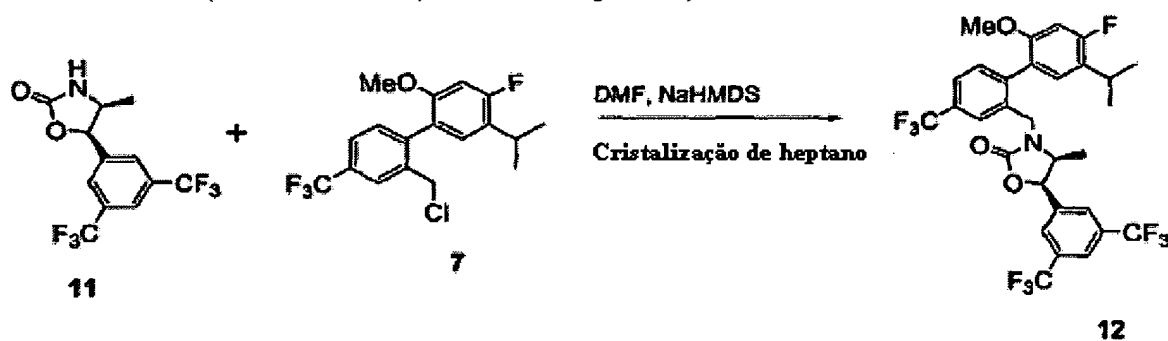


A cetona 10 (6 kg) é aquecida até 500°C com 0,3 eq de $\text{Al}(\text{O}-\text{i-Pr})_3$ (790 g) em 12 l de IPA e 18 l de tolueno por 15,5 horas. A solução é resfriada até a temperatura ambiente, e as pelotas de KOH sólidas (1,35 kg) são adicionadas lentamente com agitação vigorosa, enquanto mantendo a temperatura a $< 25^{\circ}\text{C}$. Após cerca de 2 horas, quando o HPLC mostra $> 99.5\%$ de ciclização, 33 l de uma solução 1N de HCl é adicionada para
 20 extinguir a reação, que é mantida a $< 25^{\circ}\text{C}$. Se uma camada de sólidos em
 25

pedaços se forma, esta deve ser retirada por filtração. A camada de pedaços é oxazolidino racêmico, e a remoção aumenta o excesso enantiomérico. A camada orgânica é depois lavada primeiro com 36 l de 0,5N de HCl, e depois com 6 l de BPA combinado com 45 l de água, e finalmente com 6 l de DPA combinado com 36 l de água. A camada orgânica é transferida por intermédio de um filtro em série. O solvente é trocado por heptano (volume alvo é ~42 l) a ~40 °C até <2% em volume de tolueno ser mantido. O envelhecimento na temperatura ambiente por 2 horas fornecer o produto sólido 11.

Alquilação de Oxazolidino 11 com 7

Oxazolidinona 11 é alquilada com 7 para produzir o produto desejado, (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-{4'-fluoro-5'-isopropil-2'-metóxi-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil}-4-metil-1,3-oxazolidina-2-ona



O intermediário quiral (4S,5R)-5[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (11) que foi feito acima em dissolvido em DMF (2,8 kg em 32,7 l) e resfriado até -15° C. 2,0 M de NaHMDS (3,92 l, 10,5 eq) foi então adicionado em 1,5 hora, seguido pela adição do cloreto de biarila 7 (2,8 kg) em DMF. A mistura foi aquecida até + 12° C e foi envelhecida até a conversão completa ocorrer. Depois 5 N de HCl (3,4 l) foi adicionado, seguido por 16 l de IPAC/Heptano a 10% e 34 l de água, mantendo a temperatura entre 10° C e 20° C inteiramente. As camadas foram cortadas e a camada orgânica foi lavada duas vezes com 14 l de 1:1 de DMF:água seguido por duas lavagens com 14 l de água. A camada orgânica foi ensaiada quanto ao rendimento e foi depois filtrada através de 2,4 kg de gel de sílica para remover o excesso de oxazolidinona para <0,5%. A sílica foi lavada com

IPAC/ Heptano a 5%. As soluções orgânicas cominadas foram destiladas para remover o IPAC para $< 1\%$. A solução de heptano aquecida foi depois transferida lentamente em uma solução de heptano a 20°C contendo 10% em peso de grãos. A pasta fluida foi depois resfriada até -20°C e filtrada. A torta do filtro foi lavada com heptano gelado e depois secada, produzindo o produto 12 desejado.

EXEMPLOS

Os seguintes exemplo são fornecidos para ilustrar mais totalmente a invenção e não devem ser construídos como limitantes do escopo da invenção, que é definido pelas reivindicações anexas.

Os exemplos de preparações de formulações farmacêuticas são fornecidos abaixo. A biodisponibilidade é determinada *in vivo* pela dosagem de formulações de ensaio e/ou outras formulações do ingrediente farmacêutico ativo (API) a macacos Rhesus (normalmente três macacos por ensaio) em uma dose de 1 mg/kg do API e depois medindo-se a quantidade de API no soro ou sangue como uma função de tempo. As comparações são feitas com outras formulações contendo a mesma quantidade e a mesma concentração do API, tal como uma formulação sólida com excipientes convencionais ou uma cápsula de gelatina enchida líquida contendo partes iguais em peso de Tween 80 e Cremophor EL e quantidades variantes do API. O API é qualquer composto da fórmula I a Ij, e mais freqüentemente é o Composto II.

A dissolução das formulações em água ou fluido gástrico simulado pode ser observada e medida para a determinação da concentração e da taxa de dissolução do inibidor de CETP ativo no fluído usando-se as formulações desta invenção ou outras formulações, incluindo as formulações com excipientes convencionais como controles para determinar as melhoras na dissolução usando-se as formulações desta invenção.

Exemplo 1: Formulação Seca por Pulverização

Formulação 1:

As formulações secas por pulverização compreendem o composto II (10 a 20% p/p); um tensoativo opcional, tal como (1) 2 a 4% de SDS (dodecil sulfato de sódio), (2) 5% de Vitamina E TPGS, (3) 2% de Tween 80, (4) 2% de Span 80 ou (5) 2% de Cremophor EL, ou uma mistura de dois ou mais destes tensoativos e o equilíbrio é de HPMCAS-L (adquirido como AQOAT da Shin Etsu). Os compostos são dissolvidos ou colocados em suspensão em acetona ou metanol (0,5 a 18% p/v de sólidos) e depois secado por pulverização como descrito abaixo.

Formulação 2:

A formulação secada por pulverização compreende o composto II (20% p/p); 10% de SDS (dodecil sulfato de sódio); e o equilíbrio é copovidona (adquirido como Kollidon VA64 da BASF). Os componentes são dissolvidos ou colocados em suspensão em metanol (0,5% p/v de sólidos) e depois secado por pulverização como descrito abaixo.

Formulação 3:

A formulação secada por pulverização compreende composto II (10% p/p); 2% de SDS (dodecil sulfato de sódio); e o equilíbrio é ftalato de hipromelose (adquirido como HPMCP da Shin Etsu). Os compostos são dissolvidos ou colocados em suspensão em acetona (1% p/v de sólidos) e então secado por pulverização como descrito abaixo.

Formulação 4:

As formulações secadas por pulverização compreendem o composto II (10% p/p); 5 a 10% de Vitamina E TPGS; e o equilíbrio é hipromelose (adquirido como HPMC da Shin Etsu). Os compostos são dissolvidos ou colocados em suspensão em metanol (1 a 10% p/v de sólidos) e então secados por pulverização como descrito abaixo.

Preparação de Solução:

O composto II, tensoativo ou tensoativos opcionais e polímeros são misturados com acetona ou metanol como segue, produzindo uma solução (que pode ser uma suspensão estruturada). O polímero é dissolvido no solvente antes dos outros ingredientes serem adicionados. O polímero é lento para se dissolver e é adicionado ao solvente por um período estendido de tempo com agitação vigorosa, tal como usando-se um misturador de corte alto ou barra agitadora magnética e placa de agitação. Após o polímero ser dissolvido no solvente (com base na aparência visual; pode ser nebuloso ou turvo), este é agitado por um período de pelo menos uma hora a mais. O tensoativo é então dissolvido na solução/suspensão polimérica de uma maneira similar e o medicamento é adicionado por último. O tensoativo e o medicamento dissolveram-se completamente. A solução/suspensão resultante é agitado por pelo menos um adicional de 30 minutos antes da secagem por pulverização.

Processo 1 de secagem por pulverização:

A secagem por pulverização é realizada em um secador por pulverização Niro SD Micro. O nitrogênio seco aquecido e a solução da formulação são alimentados concorrentemente em um bico de fluido duplo (ângulo de 30°) e são então descarregados como uma pulverização na câmara de secagem, junto com o gás aquecido adicional, resultando na evaporação rápida para a formação de partículas. As partículas secas são carregadas pelo gás de processamento em um ciclone e então em um câmara de filtro de saco para a coleta. Três taxas de processamento são controladas e monitoradas: 1) taxa de alimentação de solução, 2) taxa de fluxo de nitrogênio do processamento e 3) taxa de fluxo do nitrogênio de atomização. A taxa de alimentação de solução é controlada por uma bomba peristáltica externa e é de ~5 a 20 ml/minuto em uma escala de laboratório. A taxa de nitrogênio de atomização e as taxas de nitrogênio de processamento são 2 a 3 kg/h para a

atomização de nitrogênio e 20 a 30 kg/hora para o processamento de nitrogênio. A temperatura de gás de processamento alvejado na saída da câmara de secagem está em ou levemente abaixo do ponto de ebulição do solvente, embora temperaturas na faixa de 44 a 70°C foi demonstrado estar adequado e a temperatura da câmara de entrada (na saída do bico) é ajustado para obter a temperatura de saída desejada. Um ajuste de temperatura de entrada de 80 a 90°C é típica. Os níveis de solvente residuais no produto são tipicamente baixos (< 1% p/p).

Processo 2 de secagem por pulverização:

A configuração do processamento é similar ao Processo 1, exceto que a secagem por pulverização é realizada em um secador por pulverização de câmara estendida Niro PSD-I equipado com um bico de fluido duplo com orifício de 1 mm. As seguintes condições de processamento são controladas ou monitoradas: a taxa de alimentação de solução de formulação (2 a 7,6 kg/h), a taxa de fluxo do gás de processamento (35 a 38 mm de H₂O), taxa de atomização (razão da taxa de fluxo de gás de atomização para a taxa de alimentação) (0,9 a 2,8), pressão de atomização (0,25 a 1,5 bar), temperatura de gás de saída (43 a 70°C) e temperatura de gás de entrada (61 a 134°C).

Processamento de secagem por pós-pulverização:

Na escala de processamento menor, a coleta de material ocorre em duas áreas, p ciclone e as câmaras de filtro de saco. Os tamanhos de partícula médios típicos que resultam do processo de secagem por pulverização 1 variam de 1 a 30 µm, com partículas individuais medindo entre <1 µm e >100 µm, como amostrado a partir da área de coleta do ciclone. A maioria das partículas no filtro de saco são 1 µm ou menos, embora as partículas sejam altamente aglomeradas. Sob as condições do processo de secagem por pulverização 2, as partículas são coletadas a partir da câmara de coleta do ciclone apenas e o tamanho de partícula médio típico pode ser muito

maior, tipicamente variando entre 5 e 70 μm .

As partículas secadas por pulverização são feitas em grânulos como segue. As partículas são combinadas em um combinador adequado (V ou Bohle) com celulose macrocristalina, tal como Avicel (um enchedor), lactose (um enchedor), croscarmelose sódica (um desintegrante) e estearato de magnésio (um lubrificante). Os pós combinados são então compactados por rolos em grânulos, submetidos à lubrificação extragranular e enchido em cápsulas.

Uma formulação como descrita acima compreendeu de 8,8% (p/p) de Composto II, 35,2% HPMCAS-LF, 25,75% de lactose monoidratada, 25,75% de celulose microcristalina (Avicel PH 102), 3% croscarmelose sódica, 0,5% de dióxido de sílica coloidal e 1% de estearato de magnésio foi transferidos para as cápsulas (568 mg de peso cheio), com cada cápsula contendo 5 mg de Composto II. O perfil farmacocinético. O perfil farmacocinético desta composição foi testado em um painel de 3 macacos Rhesus em jejum com uma dose simples de 1 mg/kg. As medições farmacocinéticas do Composto II no sangue por um período de 24 horas são como segue: AUC_{0-24} é $1,99 \pm 1,10 \mu\text{M}\cdot\text{h}$; C_{max} é de $0,12 \pm 0,08 \mu\text{M}$ e o T_{max} é de $6,7 \pm 2,3 \text{ h}$.

Para comparação, uma formulação contendo o Composto II sem o polímero foi feita e testada, como segue. A formulação que não polimérica continha 5% de Composto II, 5% de SDS tensoativo, 1,5% de HPC-EXF, 1% de croscarmelose sódica e 87,5% de lactose e foi preparado pela granulação úmida e usado em uma cápsula enchida seca. O perfil farmacocinético desta composição foi medido administrando-se uma dose de 1 mg/kg simples a um painel de 3 macacos Rhesus em jejum e depois medindo-se a quantidade de Composto II no sangue dos macacos por um período de pelo menos 24 horas. Os dados farmacocinéticos são como segue: AUC_{0-24} é de $0,67 \pm 0,032 \mu\text{M}\cdot\text{h}$, C_{max} é $0,04 \pm 0,03 \mu\text{M}$, e o T_{max} é de

18,7 \pm 9,2 h. As farmacocinéticas não são tão boas para a formulação “convencional” como para as formulações poliméricas, embora a formulação “convencional” usada como um controle tenha incluído um tensoativo.

5 No geral, as formulações de HPMCAS com o API e um tensoativo opcional compreendem de 4% a 30% de API e de 0 a 12% de tensoativo, com o equilíbrio da formulação sendo HPMCAS.

Exemplo 2: Extrusão termorreversível

10 As duas formulações seguintes foram feitas pela extrusão termorreversível. As quantidades são expressadas como% em peso. KollidonVA64 é um copolímero de polivinilpirrolidina e acetato de polivinila tendo uma razão comonomérica de cerca de 1.2: 1. É também conhecido como copovidona. Este tem uma temperatura de transição vítrea (T_g) de cerca de 110°C, e fusão a cerca de 140°C. Cada Formulação foi feita em uma escala de 200 g:

- 15 (1) Composto IX 30%; Vitamina E TPGS, 15%; Kollidon VA64, 55%.
(2) Composto II, 20%; Tween 80, 1,5%; Span 80, 1,5%; Cremophor EL₅ 1,5%; Kollidon VA64, 75,5%.

Formulação 1

20 A Formulação 1 foi feita pela primeira fabricação de uma mistura de pré-extrusão, que é uma mistura granulada dos ingredientes, e então a alimentação da mistura granulada em uma extrusora de parafuso duplo. A mistura granulada foi feita pela combinação de polímero Kollidon VA64 e Composto D em temperatura ambiente em um granulador Bohle BMG equipado com um recipiente N°. 4 (2L), e então adicionando-se a
25 Vitamina E fundida a TPGS às gotas como o fluido de granulação para a mistura como foi sendo agitada no granulador. A Vitamina E TPGS foi aquecida a um pouco acima da temperatura de fusão de cerca de 40°C de modo que será adicionado como um líquido. A velocidade do cortador foi de 1000 rpm, e a velocidade do impulsor foi de 400 rpm.

A mistura de pré-extrusão foi alimentada em uma extrusora de parafuso duplo de termorreversão Thermo Prism 16mm L/D 40:1. O barril da extrusora tem 10 zonas de temperatura numeradas de 1 a 10, com zona 1 na entrada final do barril e zona 10 antes da matriz. A zona 1 não é aquecida e não tem temperatura medida. As zonas de 2 a 10 cada uma tem controle de temperatura, e as temperaturas de cada uma destas zonas podem ser medidas. A temperatura da matriz não é controlada mas pode ser medida. A alimentação foi introduzida na zona 2 através de um gargalo de alimentação. Os parafusos foram mostrados de modo que a mistura ocorreu em dois lugares, através das zonas 6 e 7 e novamente através das zonas 8 e 9. A mistura final imediatamente passou porta de saída. A mistura de pré-extrusão granulada foi alimentada em uma porta de alimentação da extrusora a cerca de 10 g/minuto de um alimentador K-Tron. A velocidade do parafuso foi de 100 rpm.

O perfil da temperatura mostra os pontos na extrusora para as zonas de 2 a 10 foi de: Zonas 2 a 5, 20°C; Zonas 6 a 10, 130°C. as temperaturas atuais nestas zonas foram: Zonas 2 a 3, 22-23°C; Zona 4, 28°C; Zona 5, 48°C; Zonas 6 a 9, 130°C; Zona 10, 133°C. Zona 10 foi inicialmente apresentada a 150°C para evitar pressão durante o início, e então a temperatura apresentou que o ponto foi diminuído a 130°C uma vez no início da extrusão. A temperatura do polímero fundido saindo da matriz foi de 107 a 108°C. Aqui não foi apreciável a formação de pressão da matriz. A extrusora foi limpa, e pareceu homogêneo.

O polímero extrusado sólido foi então triturado usando um Fitz Mill com uma configuração de faca, Impacto avançado, com uma tela de 1722-0033 a 7500 rpm.

Formulação 2

A Formulação 2 foi feita usando o mesmo procedimento como foi usado para a Formulação 1, exceto que quando a mistura de pré-extrusão

foi feita, os três tensoativos foram cada um adicionados às gotas separadamente ao granulador enquanto a agitação de uma mistura granulada continua. Os Span 80 e Tween 80 são líquidos em temperatura ambiente e portanto não foram aquecidos antes destes serem adicionados à mistura que foi agitada no granulador.

A extrusão foi realizada sob as mesmas condições gerais como a extrusão da Formulação 1. A mudança apenas é que a temperatura da Zona 10 foi mostrada a 145°C. A temperatura do extrusado fundido quando este saiu da matriz foi de 121 a 125°C. a pressão da matriz foi de 1 a 5 bar. O extrusado foi triturado usando o mesmo método como foi usado para a Formulação 1.

Exemplo 3: Formulação para Tabletes por HME

As composições de três formulações para fabricação de tabletes contendo 12%, 10%, e 8% de Composto II são mostrados na tabela seguinte. As três fileiras finais resumem os dados farmacocinéticos obtidos pela administração de uma dose única da formulação em uma dose de 1 mg/kg para painéis de 3 macacos Rhesus em jejum e medindo a concentração do Composto II no sangue por um período de pelo menos 24 horas. As composições podem ser variadas mais amplamente obtendo propriedades desejadas, como resumido após a tabela.

Componente	Quantidade (% em peso da formulação total)		
Composto II	12%	10%	8%
Copovidona	42%	35%	28%
Vitamina E TPGS	6%	5%	4%
Celulose microcristalina (enchedor)	22,16%	29%	35,7%
Lactose (enchedor)	11,08%	14,5%	17,8%
Croscarmellose sódica (desintegrante)	6%	6%	6%
Estearato de magnésio (lubrificante)	0,5%	0,5%	0,5%
Dióxido de silício coloidal (deslizante)	0,25%	0,25%	0,25%
AUC (0-24 h)	2,29± 0,21	1,62± 0,27	1,73± 0,28
Cmax (uM x h)	0,13± 0,01	0,10± 0,01	0,10± 0,01
Tmax (h)	6,7± 1,2	5,3± 2,0	4,0± 2,0

As faixas representativas das quantidades dos compostos que podem ser usados e suas funções são como as seguintes: API, 0,5 a 15%;

copovidona (polímero HME), 2 a 60%; Vitamina E TPGS (tensoativo), 0,25 a 10%; celulose microcristalina (enchedor), 5 a 95%; lactose (enchedor), 5 a 95%; croscarmelose de sódio (desintegrante), 1 a 15%; estearato de magnésio (lubrificante), 0,1 a 2%; e dióxido de silício coloidal (deslizante), 0 a 1%. O dióxido de silício coloidal surpreendentemente aumentou a força tênsil do tablete sem afetar o período de desintegração. As faixas representativas das quantidades de API, copovidona, e Vitamina E TPGS são 1 a 35%, 5 a 90%, e 0,5 a 25% respectivamente.

Os substitutos para os polímeros e excipientes descritos acima incluem, mas não são limitados a, os polímeros seguintes e excipientes. Em particular, onde um nome comercial ou nome da marca é usado, os mesmos materiais tendo outros nomes de marca ou comercial são também incluídos: polímero HME – Eudragits (copolímeros de acrilato-metacrilato), PVP, HPC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, CAS, CAP, e CAT; Tensoativos - SDS, Cremophors (várias graus), polisorbatos (vários graus), Solutol, Gelucires, Spans (vários graus), PEG's; enchedores - difostato de cálcio, celulose microcristalina silicificada, amido, manitol; desintegrantes - crospovidona, glicolato de amido de sódio, silicato de cálcio, amido, corantes opcionais – óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto, dióxido de titânio, FD&C Blue #2; e revestimento opcional - Opadry I, Opadry π , Opadry II HP.

As formulações na tabela acima são feitas pela extrusão termorreversível pelo procedimento seguinte. O Composto II é alimentado usando um alimentador de pó de parafuso duplo Ktron K20 no barril da extrusora na zona 1 através da porta de alimentação superior da seção de barril (2 kg/hr). O polímero (Kollidon VA64) é alimentado usando um alimentador de pó de parafuso duplo Ktron K20 no barril de extrusora na Zona 2 através de um enchedor lateral Leisritz de parafuso duplo com a porta de saída superior na seção de barril (7 Kg/hr). A Vitamina E fundida a TPGS

é alimentada usando uma bomba de engrenagens Zenith através de linhas de aço inoxidável aquecidas usando um medidor coriolis para determinar a taxa de fluido em linha e uma medida de pressão para avaliar a estabilidade de alimentação líquida (também para segurança) junto com uma sonda de temperatura em linha. O líquido é bombeado na extrusora através de um bico de injeção líquida Liestriz padrão na parte superior do barril na Zona 3 usando um bico de diâmetro de 0,5 mm. O líquido é injetado a cerca de 100°C e 1 kg/hr.

Uma saída (ou duas saídas) são localizadas em barril nas zonas 7, 8, e/ou 9. Estas são ambientalmente saídas para remover o vapor de água. As seções de barril remanescentes são fechadas. Todos os alimentadores são colocados em células de carga para continuamente monitorar as mudanças em peso. A temperatura de barril é em temperatura ambiente na zona 1, e as temperaturas são a cerca de 130°C na Zona 3 ou 4. As Zonas 5 a 10 são aquecidas a cerca de 130°C.

Um adaptador de matriz costuma ser usado para intensificar a transmissão em linha de medições NIR e Raman de modo que a concentração do medicamento, concentração TPGS, e, potencialmente, a qualidade do produto e outros atributos podem ser medidos continuamente em linha. Uma matriz padrão de quatro orifícios é usada para extrusar o material em uma unidade de rolo esfriado feito pelo ThermoElectron. A unidade de rolo esfriada usa água gelada para produzir uma chapa frágil de extrusora que é subsequente cortada em partículas por um “debastador” (basicamente um rotor com pinos perpendiculares que prende-se na chapa frágil que é carregada ao rotor).

O projeto do parafuso da extrusora é basicamente elementos de entrosamento totalmente transportadores avançados de piche 1,5D para as primeiras zonas 3 a 4 seguido por uma mistura simples longa. A zona consiste de dispositivo de mistura 10 até 30 graus, dispositivo de mistura de 10 até 60 graus, e 25 dispositivo de mistura de 90 graus. Após esta mistura a zona aqui

é uma seção de transporte simples que consiste de primeiramente elementos de entrosamento totalmente de piche ID.

As partículas de debastador acima são trituradas usando um moinho Fitz antes do processamento/formação de tablete a jusante. A extrusora triturada é então ligada em um ligador adequado (V ou Tote) com celulose microcristalina (por exemplo, Avicel) (um enchedor), lactose (um enchedor), croscarmelose de sódio (um desintegrante), e sílica coloidal (um deslizante). A sílica coloidal pode ser alume peneirado ou co-peneirado com os enchedores antes da ligação.

A mistura é então lubrificada com estearato de magnésio. a ligação lubrificada é comprimida em tabletes. Os tabletes comprimidos pode opcionalmente ser revestido.

Exemplo 4

Uma formulação para um tablete de 100 mg usando um pulverizador seco HPMCAS como descrito no Exemplo 1 é mostrado abaixo:

mg por unidade (tablete)	Ingrediente	Por cento em peso
100,0	Composto II	15,0
400,0	HPMCAS	60,0
115,0	Lactose,	17,3
40,0	Croscarmelose sódica monoidratada	6,0
5,0	Dióxido de silício	0,75
6,7	Estearato de magnésio coloidal	1,0
	666,7 mg por unidade (tablete)	100,00

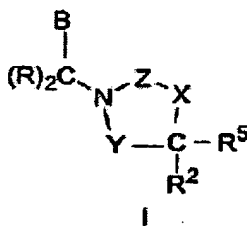
Uma formulação para um tablete de 150 mg usando pulverizador seco HPMCAS como descrito no Exemplo 1 é mostrado abaixo:

mg por unidade (tablete)	Ingrediente	Por cento em peso
150,0	Composto II	15,0
600,0	HPMCAS	60,0
172,5	Lactose,	17,3
60,0	Croscarmelose sódica monoidratada	6,0
7,5	Dióxido de silício	0,75
10,0	Estearato de magnésio coloidal	1,0
	1.000 mg por unidade (tablete)	100,00

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende:

- (a) um composto que inibe CETP tendo a fórmula I, ou um sal
5 farmaceuticamente aceitável do mesmo;
- (b) um polímero que aumenta a concentração; e
- (c) opcionalmente um ou mais tensoativos;



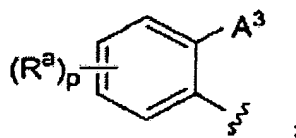
em que Y é selecionado do grupo consiste de -C(=O)- e -(CRR1)-;

X é selecionado do grupo consiste de -O-, -NH-, -N(alquila C₁-
10 C₅)-, e -(CRR⁶)-;

Z é selecionado de -C(=O)-, -S(O)₂-, e -C(=N-R⁹)-, em que R⁹ é selecionado do grupo que consiste de H, -CN, e alquila C₁.C₅ opcionalmente substituído com de 1 a 11 halogênios;

cada R é independentemente selecionado do grupo que
15 consiste de H, alquila -C₁.C₅, e halogênio, em que alquila -C₁.C₅ é opcionalmente substituído com de 1 a 11 halogênios;

B é selecionado do grupo que consiste de A¹ e A², em que A¹ tem a estrutura:



R¹ e R⁶ são cada um independentemente selecionados de H,
20 alquila C₁.C₅, halogênio, e -(C(R)₂)_nA², em que alquila C₁.C₅ é opcionalmente substituído com de 1 a 11 halogênios;

R² é selecionado do grupo que consiste de H, alquila C₁.C₅, halogênio, A¹, e -(C(R)₂)_nA², em que alquila C₁.C₅ é opcionalmente

substituído com de 1 a 11 halogênios;

em que um dos B e R^2 é A^1 ; e um dos B, R^1 , R^2 , e R^6 é A^2 ou $(C(R)_2)_nA^2$; de modo que o composto da fórmula I compreende um grupo A^1 e um grupo A^2 ;

5 A^3 é selecionado do grupo que consiste de:

(a) um anel aromático selecionado de fenila e naftila;

(b) um anel fenila fundido a um anel de cicloalquila de 5 a 7 membros não aromático, que opcionalmente compreende de 1 a 2 ligações duplas;

10 (c) um anel heterocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, S, O, e $-N(O)-$, e opcionalmente que também compreende 1 a 3 ligações duplas e um grupo carbonila, em que o ponto de ligação de A^3 ao anel fenila a que A^3 é ligado é um átomo de carbono; e

15 (d) um anel benzoeterocíclico que compreende um anel fenila fundido a um anel heterocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, e também opcionalmente tendo de 1 a 2 ligações duplas (além da ligação dupla do anel fenila fundido) em que o ponto de ligação de A^3 a que o anel fenila a que A^3 é
20 ligado é um átomo de carbono;

A^2 é selecionado do grupo que consiste de:

(a) um anel aromático selecionado de fenila e naftila;

(b) um anel fenila fundido a um anel cicloalquila de 5 a 7 membros não aromático, que opcionalmente compreende de 1 a 2 ligações
25 duplas;

(c) um anel heterocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, S, O, e $-N(O)-$, e opcionalmente que também compreende de 1 a 3 ligações duplas e um grupo carbonila;

(d) um anel benzoeterocíclico que compreende um anel fenila fundido a um anel heterocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de O, N, e S, e opcionalmente também tendo de 1 a 2 ligações duplas (além da ligação dupla do anel fenila fundido); e

(e) um anel de cicloalquila C₃-C₈ opcionalmente tendo de 1 a 3 ligações duplas;

em que A³ e A² são cada um opcionalmente substituído com de 1 a 5 grupos substituintes independentemente selecionados de R^a;

10 cada R^a é independentemente selecionado do grupo que consiste de alquila C₁-C₆, alquenila C₂-C₆, alquinila C₂-C₆, cicloalquila C₃-C₈ opcionalmente tendo de 1 a 3 ligações duplas, -O-alquila C₁-C₆, -O-alquenila C₂-C₆, -O-alquinila C₂-C₆, -O-cicloalquila C₃-C₈ opcionalmente tendo de 1 a 3 ligações duplas, -C(=O)-alquila C₁-C₆, -C(=O)-cicloalquila C₃-C₈, -C(=O)H, -CO₂H, -CO₂-alquila C₁-C₆, -C(=O)S-alquila C₁-C₆, -OH, -NR₃R₄, -C(=O)NR₃R₄, -NR₃C(=O)O-alquila C₁-C₆, -NR₃C(=O)NR³R⁴, -S(O)_x-alquila C₁-C₆, -S(O)_yNR³R⁴, -NR₃S(O)_yNR³R⁴, halogênio, -CN, -NO₂, e um anel heterocíclico de 5 a 6 membros tendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, o dito anel heterocíclico
20 opcionalmente que também compreende um grupo carbonila e opcionalmente que também compreende de 1 a 3 ligações duplas, em que o ponto de ligação do dito anel heterocíclico ao anel a que R^a é ligado é um átomo de carbono, em que o dito anel heterocíclico é opcionalmente substituído com de 1 a 5 grupos substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C₁-C₃, e -O-alquila C₁-C₃, em que alquila -C₁-C₃ e -O-alquila C₁-C₃ são
25 opcionalmente substituídos com de 1 a 7 halogênios;

em que para os compostos em que R^a é selecionado do grupo consiste de alquila C₁-C₆, alquenila C₂-C₆, alquinila C₂-C₆, cicloalquila C₃-C₈ opcionalmente substituído tendo de 1 a 3 ligações duplas, alquila C₁-C₆, -O-

alquenila $C_2.C_6$, -O-alquinila $C_2.C_6$, -O-cicloalquila $C_3.C_8$ opcionalmente tendo de 1 a 3 ligações duplas, -C(=O)-alquila $C_1.C_6$, -C(=O)-cicloalquila $C_3.C_8$, -CO₂-alquila $C_1.C_6$, -C(=O)S-alquila $C_1.C_6$ -NR₃C(=O)O-alquila $C_1.C_6$, e -S(O)_x-alquila $C_1.C_6$, Ra é opcionalmente substituído com de 1 a 15

5 halogênios e é opcionalmente também substituído com de 1 a 3 grupos substituintes independentemente selecionados de (a) -OH, (b) -CN, (c) -NR₃R₄, (d) cicloalquila -C₃.C₈ opcionalmente tendo de 1 a 3 ligações duplas e opcionalmente substituído com de 1 a 15 halogênios, (e) -O-alquila $C_1.C_4$ opcionalmente substituído com de 1 a 9 halogênios e opcionalmente também

10 substituído com de 1 a 2 grupos substituintes independentemente selecionados de -O-alquila $C_1.C_2$ e fenila, (f) -O-cicloalquila $C_3.C_8$ opcionalmente tendo de 1 a 3 ligações duplas e opcionalmente substituído com de 1 a 15 halogênios, (g) -CO₂H, (h) -C(=O)CH₃, (i) -CO₂-alquila $C_1.C_4$ que é opcionalmente substituído com de 1 a 9 halogênios, e (j) fenila que é opcionalmente

15 substituído com de 1 a 3 grupos independentemente selecionados de halogênio, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, e -OCF₃;

com a condição de que quando B é A¹, e X e Y são -CH₂-, e Z é -C(=O)-, e R² é fenila que tem um substituinte R^a na posição 4, em que R^a é -O-alquila $C_1.C_6$ que é opcionalmente substituído como descrito acima, então

20 não existe nenhum outro substituinte R^a no R² em que R^a é selecionado de -OH, -O-alquila $C_1.C_6$, -O-alquenila $C_2.C_6$, -O-alquinila $C_2.C_6$, e -O-cicloalquila $C_3.C_8$ opcionalmente tendo de 1 a 3 ligações duplas, todas as quais são opcionalmente substituídas como descrito acima;

n é 0 ou 1;

25 p é um número inteiro de 0 a 4;

x é 0, 1, ou 2;

y é 1 ou 2;

R³ e R⁴ são cada um independentemente selecionados de H, -alquila $C_1.C_5$, -C(=O)-alquila $C_1.C_5$ e -S(O)_y-alquila $C_1.C_5$, em que alquila C_1 .

C₅ em todos os exemplos é opcionalmente substituído com de 1 a 11 halogênios; e

R⁵ é selecionado do grupo consiste de H, -OH, alquila C₁.C₅, e halogênio, em que alquila C₁.C₅ é opcionalmente substituído com de 1 a 11 halogênios.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o dito polímero que aumenta a concentração é selecionado do grupo consiste de polímeros ionizáveis de celulose, polímeros não ionizáveis de celulose, polímeros e copolímeros vinílicos tendo substituintes selecionados do grupo que consiste de hidróxi, alquila, acilóxi, e amida cíclica.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o dito polímero que aumenta a concentração é selecionado do grupo consiste de succinato do acetato de hidroxipropil metil celulose (HPMCAS), ftalato de hidroxipropil metil celulose (HPMCP), ftalato do acetato de celulose (CAP), trimelitato de acetato de celulose (CAT), ftalato do acetato de metil celulose, ftalato do acetato de hidroxipropil metil celulose, tereftalato do acetato de celulose, isoftalato do acetato de celulose, polivinilpirrolidino, e copolímeros de polivinilpirrolidino-acetato de polivinila.

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o dito polímero que aumenta a concentração é selecionado do grupo consiste de succinato do acetato de hidroxipropil metil celulose (HPMCAS), ftalato de hidroxipropil metil celulose (HPMCP), ftalato do acetato de celulose (CAP), e trimelitato de acetato de celulose (CAT).

5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o dito polímero que aumenta a concentração é succinato do acetato de hidroxipropil metil celulose (HPMCAS).

6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2,

caracterizada pelo fato de que o dito polímero que aumenta a concentração é selecionado do grupo consiste de polímeros e copolímeros vinílicos tendo substituintes selecionados do grupo consiste de hidróxi, alquila, acilóxi, e amida cíclica.

5 7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o dito polímero que aumenta a concentração é selecionado do grupo consiste de copolímeros de polivinilpirrolidina e polivinilpirrolidino-polivinilacetato.

10 8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o dito polímero que aumenta a concentração é um copolímero de polivinilpirrolidino-polivinilacetato.

15 9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a dita composição opcionalmente compreende um ou mais tensoativos selecionados do grupo consiste de tensoativos aniônicos e tensoativos não-iônicos.

20 10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que a dita composição opcionalmente compreende um ou mais tensoativos selecionado de dodecil sulfato de sódio e um ou mais tensoativos não-iônicos selecionado de (a) ésteres do ácido graxo de sorbitano, (b) polioxietileno ésteres do ácido graxo de sorbitano, (c) óleos de mamona de polioxietileno, (d) óleos de mamona de polioxietileno hidrogenados, e (e) vitamina E TPGS; e misturas dos mesmos.

25 11. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que a dita composição opcionalmente compreende um ou mais tensoativos selecionados do grupo consiste de tensoativos aniônicos e tensoativos não-iônicos.

12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que a dita composição compreende um ou mais tensoativos selecionado de dodecil sulfato de sódio e um ou mais tensoativos

não-iônicos selecionados de (a) ésteres do ácido graxo de sorbitano, (b) polioxietileno ésteres do ácido graxo de sorbitano, (c) óleos de mamona polioxietilênicos, (d) óleos de mamona polioxietilênicos, e (e) vitamina E TPGS; e misturas dos mesmos.

5 13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o dito tensoativo é vitamina E TPGS, e o dito polímero que aumenta a concentração é copovidona.

10 14. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a concentração aquosa do inibidor de CETP é aumentada quando a composição é colocada em um ambiente aquoso quando comparado com uma composição de controle que compreende uma quantidade equivalente do inibidor de CETP sem o polímero.

15 15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que a concentração aquosa do inibidor de CETP é aumentada por pelo menos 25% quando a composição é colocada em um ambiente aquoso quando comparado com uma composição de controle que compreende uma quantidade equivalente do inibidor de CETP sem o polímero.

20 16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a dita composição é feita através de um processo selecionado de (1) secagem por pulverização de uma solução que compreende o composto da fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, o polímero que aumenta a concentração, o um ou mais tensoativos opcionais, e um ou mais solventes; e (2) extrusão termorreversível de uma
25 mistura que compreende o composto da fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, o polímero que aumenta a concentração, e o um ou mais tensoativos opcionais.

17. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que a dita composição é feita através de uma secagem

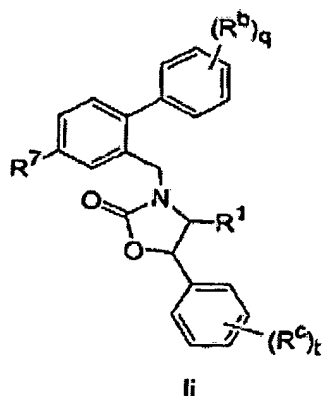
por pulverização de uma solução que compreende o composto da fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, o polímero que aumenta a concentração, o um ou mais tensoativos opcionais, e um ou mais solventes.

18. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a dita composição é feita através da extrusão termorreversível de uma mistura que compreende o composto da fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, o polímero que aumenta a concentração, e opcionalmente um ou mais tensoativos.

19. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que a dita composição é feita através de extrusão termorreversível de uma mistura que compreende o composto da fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, o polímero que aumenta a concentração, e um ou mais tensoativos.

20. Uso da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para aumentar o colesterol HDL em um paciente.

21. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 19, caracterizada pelo fato de que o inibidor de CETP é o composto da fórmula II, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que R^1 é selecionado do grupo consiste de H e alquila C_1 - C_2 ;

R^7 é selecionado do grupo consiste de Cl e $-CF_3$;

Cada R^b é independentemente selecionado do grupo consiste

de alquila C_1-C_3 , $-OCH_3$, e F;

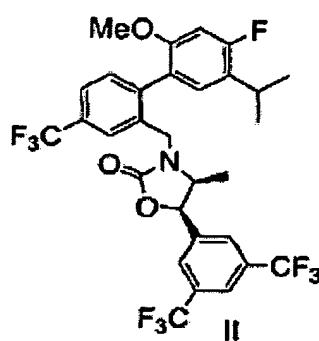
Cada R^c é independentemente selecionado do grupo consiste de halogênio, $-CH_3$, $-CF_3$, e $-CN$;

q é 2 ou 3; e

5

t é um número inteiro de 0 a 2.

22. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizada pelo fato de que o inibidor de CETP é o composto da fórmula II,

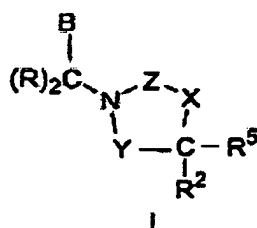


ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

RESUMO

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA”

- 5 Uma composição farmacêutica compreende (a) um composto que inibe CETP, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; (b) um polímero que aumentam a concentração; e (c) opcionalmente um ou mais tensoativos; em que o composto tem a estrutura apresentada como a Fórmula I abaixo



A composição eleva o colesterol HDL e diminui o colesterol LDL.