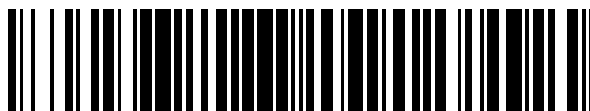


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 121**

51 Int. Cl.:
A61K 31/265 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04721345 .9**
- 96 Fecha de presentación: **17.03.2004**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1603553**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.12.2005**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de inhibidores de CETP**

30 Prioridad:
17.03.2003 US 455293 P
04.04.2003 US 460521 P
10.06.2003 US 477202 P
08.08.2003 US 493649 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.03.2012

73 Titular/es:
JAPAN TOBACCO INC.
2-1, TORANOMON 2-CHOME, MINATO-KU
TOKYO 105-8422, JP

72 Inventor/es:
Uemoto, Yoshifumi

74 Agente/Representante:
Arias Sanz, Juan

ES 2 377 121 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas de inhibidores de CETP

Esta invención se refiere a composiciones y a métodos para el tratamiento o la profilaxis de trastornos cardiovasculares que comprenden inhibidores de CETP.

5 Los estados hiperlipidémicos asociados con concentraciones elevadas de colesterol total y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) son los principales factores de riesgo para la cardiopatía coronaria y la aterosclerosis en particular. Adicionalmente, numerosos estudios han demostrado que una baja concentración plasmática de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) es un potente factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis.

10 La proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) es una proteína plasmática que facilita el desplazamiento de los ésteres de colesterol y triglicéridos entre diversas lipoproteínas en la sangre. El movimiento del éster de colesterol desde HDL hasta LDL por CETP tiene el efecto de disminuir el colesterol de HDL y aumentar el colesterol de LDL. Se ha demostrado que la inhibición de la actividad de CETP por inhibidores de CETP modifica eficazmente las razones de HDL/LDL en plásmidos elevando el colesterol de HDL en plasma y disminuyendo el
15 colesterol de LDL en plasma.

Para que sean eficaces, los inhibidores de CETP deben absorberse en la sangre. Se prefiere la dosificación oral de inhibidores de CETP porque para que sean eficaces tales inhibidores de CETP deben tomarse de manera regular, tal como diariamente. Los inhibidores de CETP, particularmente los que tienen una alta actividad de unión, son generalmente hidrófobos, tienen una solubilidad acuosa extremadamente baja y tienen una baja biodisponibilidad
20 oral cuando se dosifican convencionalmente. Se ha demostrado generalmente que tales compuestos son difíciles de formular para administración oral de manera que se consigan altas biodisponibilidades.

La solicitud de patente internacional WO 02/11710 reconoce este problema de baja biodisponibilidad e intenta resolver un problema de este tipo formulando una composición que comprende una dispersión sólida de un inhibidor de CETP en una forma amorfa y un polímero soluble en agua que aumenta la concentración del inhibidor de CETP
25 en el entorno de uso. Sin embargo; dado que muchos inhibidores de CETP están en forma cristalina, hay una necesidad en curso de composiciones mejoradas de inhibidores de CETP cristalinos.

Por tanto, sigue habiendo una necesidad de composiciones farmacéuticas que comprendan inhibidores de CETP en forma cristalina que den como resultado un aumento de la biodisponibilidad de los inhibidores de CETP en el entorno de uso. La invención proporciona una composición farmacéutica de este tipo y métodos de tratamiento de
30 trastornos cardiovasculares usando las composiciones farmacéuticas. Estas y otras ventajas de la invención, así como características inventivas adicionales, resultarán evidentes a partir de la descripción de la invención proporcionada en el presente documento.

La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de proteína de transferencia de ésteres de colesterol 2-metilpropanoato de S-[2-([(1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil]amino)fenilo] y crospovidona
35 como aditivo de potenciación de la concentración insoluble en agua.

La invención también proporciona el uso de esta composición para tratar o prevenir un trastorno cardiovascular en un mamífero administrando a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica proporcionada por la invención.

La figura 1 es una representación gráfica lineal de las concentraciones plasmáticas en media geométrica ($\mu\text{g/ml}$) de la forma activa de 2-metilpropanoato de S-[2-([(1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil]amino)fenilo] a lo largo de 36 horas en pacientes masculinos de raza blanca, a quienes se les administró por vía oral 900 mg de 2-metilpropanoato de S-[2-([(1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil]amino)fenilo] con alimento o sin alimento.

La figura 2 es una representación gráfica semilogarítmica de las concentraciones plasmáticas en media geométrica ($\mu\text{g/ml}$) de la forma activa de 2-metilpropanoato de S-[2-([(1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil]amino)fenilo] a lo largo de 36 horas en pacientes masculinos de raza blanca, a quienes se les administró por vía oral 900 mg de 2-metilpropanoato de S-[2-([(1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil]amino)fenilo] con alimento o sin alimento.

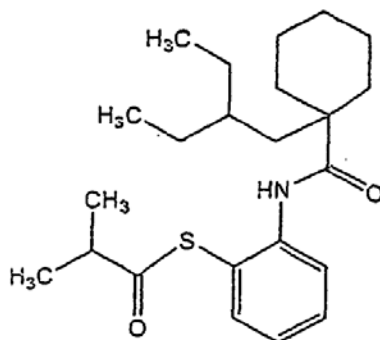
La figura 3 es una representación gráfica de los cambios medios desde el nivel inicial (antes de la dosis) en la actividad de CETP a lo largo de 24 horas en pacientes masculinos de raza blanca, a quienes se les administró por vía oral 900 mg de 2-metilpropanoato de S-[2-([(1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil]amino)fenilo] con alimento o sin
50 alimento.

La figura 4 es una representación gráfica de actividades de CETP medias y las concentraciones plasmáticas medias de la forma activa de 2-metilpropanoato de S-[2-([(1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil]amino)fenilo] a lo largo de 24 horas en pacientes masculinos de raza blanca tras la administración oral de 900 mg de 2-metilpropanoato de S-[2-([(1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil]amino)fenilo] con alimento.

La figura 5 es una representación gráfica de las actividades de CETP medias y las concentraciones plasmáticas medias de la forma activa de 2-metilpropanotioato de S-[2-([(1-(2-etilbutil)ciclohexil)carbonil]amino)fenilo] a lo largo de 24 horas en pacientes masculinos de raza blanca tras la administración oral de 900 mg de 2-metilpropanotioato de S-[2-([(1-(2-etilbutil)ciclohexil)carbonil]amino)fenilo] sin alimento.

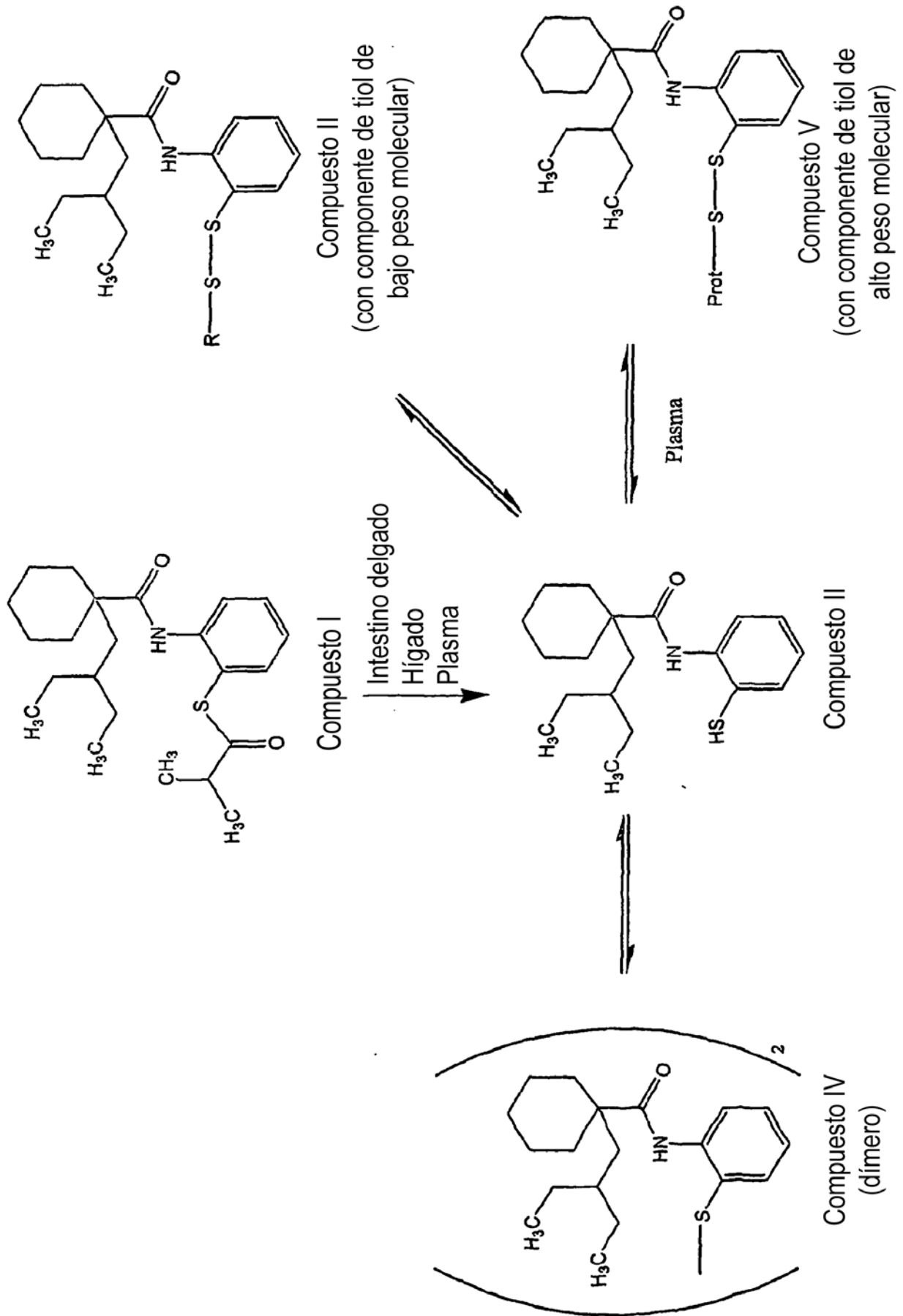
- 5 El inhibidor de CETP es 2-metilpropanotioato de S-[2-([(1-(2-etilbutil)ciclohexil)carbonil]amino)fenilo] (que también se conoce como S-[2-([(1-(2-etilbutil)ciclohexil)carbonil]amino)fenil]éster 2-metilico del ácido propanotioico; 2-metilpropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexanocarbonilamino]fenilo], o JTT-705) (denominado en el presente documento compuesto I). El compuesto I tiene la siguiente fórmula estructural:

Compuesto I

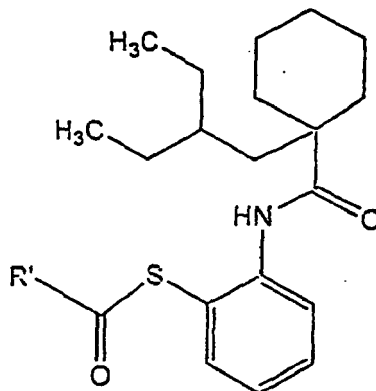


- 10 Se ha demostrado que 2-metilpropanotioato de S-[2-([(1-(2-etilbutil)ciclohexil)carbonil]amino)fenilo] es un inhibidor de la actividad de CETP en seres humanos (de Grooth *et al.*, *Circulation*, 105, 2159-2165 (2002)) y conejos (Shinkai *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43, 3566-3572 (2000); Kobayashi *et al.*, *Atherosclerosis*, 162, 131-135 (2002); y Okamoto *et al.*, *Nature*, 406(13), 203-207 (2000)). Se ha demostrado que 2-metilpropanotioato de S-[2-([(1-(2-etilbutil)ciclohexil)carbonil]amino)fenilo] aumenta el colesterol de HDL en plasma en seres humanos (de Grooth *et al.*, citado anteriormente) y en conejos (Shinkai *et al.*, citado anteriormente; Kobayashi *et al.*, citado anteriormente; Okamoto *et al.*, citado anteriormente). Además, se ha demostrado que 2-metilpropanotioato de S-[2-([(1-(2-etilbutil)ciclohexil)carbonil]amino)fenilo] disminuye el colesterol de LDL en seres humanos (de Grooth *et al.*, citado anteriormente) y conejos (Okamoto *et al.*, citado anteriormente). Adicionalmente, 2-metilpropanotioato de S-[2-([(1-(2-etilbutil)ciclohexil)carbonil]amino)fenilo] inhibe la evolución de la aterosclerosis en conejos (Okamoto *et al.*, citado anteriormente). El 2-metilpropanotioato de S-[2-([(1-(2-etilbutil)ciclohexil)carbonil]amino)fenilo], así como métodos de preparación y uso del compuesto, se describen en la patente estadounidense 6.426.365.

- 25 Aunque sin querer restringirse a ninguna teoría particular, se plantea la hipótesis de que dentro del cuerpo de un paciente, se hidroliza el compuesto I en el plasma, el hígado y/o el intestino delgado para formar S-[2-([(1-(2-etilbutil)ciclohexil)carbonil]amino)fenil]tiol (denominado en el presente documento compuesto II). Se sabe que componentes de tiol de bajo peso molecular (es decir, R-SH), tales como cisteína y glutatión, y componentes de tiol de alto peso molecular (es decir, Prot-SH), tales como péptidos y proteínas (por ejemplo, enzimas y membranas celulares), existen en el cuerpo como disulfuros mixtos que contienen un enlace disulfuro oxidado (enlace S-S) entre o dentro de la molécula (véase, por ejemplo, Shimada *et al.*, *J. Chromatogr. B*, 659, 227 (1994)). Por tanto, se plantea la hipótesis de que dentro del cuerpo de un paciente, el compuesto II se conjuga con tioles de bajo o alto peso molecular para producir disulfuros mixtos o para producir dímeros del compuesto II. Dado que estas formas están en equilibrio de oxidación-reducción entre sí a través del compuesto II, todas estas formas, así como el compuesto II, se consideran y denominan colectivamente, pero no exclusivamente, más adelante en el presente documento como la forma activa del compuesto I. El siguiente esquema describe la hipótesis descrita anteriormente.



Aunque la administración del compuesto I es una realización particularmente preferida de la invención, la invención también contempla la administración de otros compuestos que producirán la forma activa del compuesto I, es decir, otros profármacos de la forma activa del compuesto I. Tales profármacos, por ejemplo, puede ser compuestos que tienen diferentes grupos protectores de mercapto, pero que todavía dan como resultado la formación de la forma activa del compuesto I (por ejemplo, compuesto II) en el cuerpo de un paciente (es decir, *in vivo*). La expresión "grupos protectores de mercapto" se refiere a grupos protectores de mercapto comúnmente usados (por ejemplo, tal como se describen en Wolman, *The Chemistry of the Thiol Group*, D. Patai, Ed., Wiley-Interscience, Nueva York, 1974). Cualquier residuo orgánico que pueda disociarse *in vivo* puede usarse sin restricción particular. Ejemplos de particularmente grupos protectores de mercapto particularmente adecuados se describen en la patente estadounidense 6.426.365. La invención contempla además la administración del compuesto I' (en el que R' significa un residuo orgánico distinto de un grupo isopropilo) de modo que se produzca la forma activa del compuesto I.



Compuesto I'

Además, los compuestos III, IV y V (en los que R significa un residuo orgánico y Prot significa un péptido o una proteína), que se cree que están en equilibrio con el compuesto II *in vivo*, pueden administrarse de manera similar directamente al paciente.

El inhibidor de CETP puede estar en cualquier forma adecuada (por ejemplo, como un sólido o un líquido, en forma cristalina o amorfa, o cualquier combinación de las mismas). En una realización preferida, el inhibidor de CETP es un sólido en forma cristalina o amorfa. El término "amorfo" significa un estado no cristalino. La expresión "combinación de las mismas" tal como se aplica a los estados amorfo o cristalino del inhibidor de CETP se refiere a una mezcla de formas amorfa y cristalina del inhibidor de CETP. Una parte principal del inhibidor de CETP puede estar en forma amorfa o cristalina. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "una parte principal" del inhibidor de CETP significa más del 50% del inhibidor de CETP en la composición. Por ejemplo, una parte principal del inhibidor de CETP en la composición puede estar en forma cristalina. Alternativamente, el inhibidor de CETP en la composición puede ser "sustancialmente amorfo" (es decir, la cantidad del inhibidor de CETP en forma cristalina no supera aproximadamente el 10%) o "sustancialmente cristalino" (es decir, la cantidad del inhibidor de CETP en forma amorfa no supera aproximadamente el 10%). Preferiblemente, el inhibidor de CETP es al menos aproximadamente el 50% (por ejemplo, al menos aproximadamente el 55%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 65%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 75%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95% o de hecho aproximadamente el 100%) cristalino. La cantidad de inhibidor de CETP cristalino puede medirse mediante difracción de rayos X de polvo, análisis con microscopio electrónico de barrido (MEB), calorimetría diferencial de barrido (CDB), o cualquier otra medición cuantitativa convencional.

Un número sustancial de inhibidores de CETP tienen una solubilidad acuosa baja, una baja biodisponibilidad y/o una tasa de absorción lenta de manera que es deseable aumentar su concentración en un entorno acuoso de uso. Tal como se usa en el presente documento, el término "biodisponibilidad" generalmente significa la tasa y el grado al que el principio activo, o la forma activa del mismo, se absorbe desde un producto farmacológico y se hace disponible en el sitio de acción. Véase el código de regulaciones federales de los EE.UU., título 21, parte 320.1 (edición de 2001). Para formas farmacéuticas orales, la biodisponibilidad se refiere a los procesos mediante los cuales se libera el principio activo desde la forma farmacéutica oral, por ejemplo, un comprimido, se convierte en la forma activa (si el principio activo no es todavía la forma activa) y se desplaza al sitio de acción, por ejemplo, se absorbe en la circulación sistémica.

La administración oral de muchos inhibidores de CETP es a menudo difícil porque la solubilidad acuosa de los inhibidores de CETP es extremadamente baja (es decir, el inhibidor de CETP es sustancialmente insoluble en agua). Las expresiones "solubilidad acuosa extremadamente baja" y "sustancialmente insoluble en agua" significan que el inhibidor de CETP tiene una solubilidad acuosa máxima inferior a aproximadamente 10 µg/ml (por ejemplo, inferior a aproximadamente 5 µg/ml, inferior a aproximadamente 2 µg/ml, inferior a aproximadamente 1 µg/ml, inferior a

aproximadamente 0,5 µg/ml, inferior a aproximadamente 0,1 µg/ml, inferior a aproximadamente 50 µg/ml, inferior a aproximadamente 20 µg/ml o inferior a aproximadamente 10 µg/ml) a cualquier pH fisiológicamente relevante (por ejemplo, pH 1-8) y a aproximadamente 22°C. Por ejemplo, la solubilidad del compuesto I en agua es inferior a aproximadamente 0,0001 mg/ml. Tales bajas solubilidades son una consecuencia directa de las características estructurales particulares de las especies que se unen a CETP, y por tanto actúan como inhibidores de CETP. Esta baja solubilidad se debe principalmente a la naturaleza hidrófoba de los inhibidores de CETP.

Por tanto, la naturaleza hidrófoba e insoluble de los inhibidores de CETP plantea un reto particular para la administración oral. El logro de niveles terapéuticos del fármaco en la sangre mediante dosificación oral de cantidades prácticas del fármaco requiere generalmente una gran potenciación en las concentraciones del fármaco en el líquido gastrointestinal y una gran potenciación resultante en la biodisponibilidad. Adicionalmente, los inhibidores de CETP pueden tener una razón de dosis con respecto a solubilidad muy alta. La solubilidad extremadamente baja conduce a menudo a una absorción lenta o escasa del fármaco a partir del líquido del tubo digestivo, cuando el fármaco se dosifica por vía oral de una manera convencional. Para fármacos de solubilidad extremadamente baja, una absorción generalmente escasa se hace progresivamente más difícil a medida que la dosis (masa de fármaco administrado por vía oral) aumenta.

Los inhibidores de CETP se caracterizan por un bajo punto de fusión. Los inhibidores de CETP tienen preferiblemente un punto de fusión de aproximadamente 150°C o menos (por ejemplo, aproximadamente 140°C o menos, aproximadamente 130°C o menos, aproximadamente 120°C o menos, aproximadamente 110°C o menos, aproximadamente 100°C o menos, aproximadamente 90°C o menos, aproximadamente 80°C o menos o aproximadamente 70°C o menos. Por ejemplo, el compuesto I tiene un punto de fusión de aproximadamente 63-65°C.

Como consecuencia de una o más de estas propiedades, los inhibidores de CETP tienen normalmente biodisponibilidades absolutas muy bajas. Específicamente, la biodisponibilidad absoluta de los inhibidores de CETP cuando se dosifican por vía oral en su estado no dispersado es inferior a aproximadamente el 10% (por ejemplo, inferior a aproximadamente el 9%, inferior a aproximadamente el 8%, inferior a aproximadamente el 7%, o inferior a aproximadamente el 6%) y más a menudo inferior a aproximadamente el 5% (por ejemplo, inferior a aproximadamente el 4%, inferior a aproximadamente el 3%, inferior a aproximadamente el 2% o inferior a aproximadamente el 1%).

Para superar las biodisponibilidades absolutas muy bajas asociadas con inhibidores de CETP, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de CETP tal como se definió anteriormente y un aditivo de potenciación de la concentración insoluble en agua, en la que el aditivo de potenciación de la concentración insoluble en agua es crospovidona (es decir, un homopolímero sintético de N-vinil-2-pirrolidona reticulado). Ventajosamente, se ha encontrado que la inclusión del aditivo de potenciación de la concentración insoluble en agua mejora drásticamente la biodisponibilidad del inhibidor de CETP.

Por aditivo "insoluble en agua" quiere decirse que el aditivo tiene una solubilidad acuosa máxima inferior a aproximadamente 10 µg/ml a cualquier pH fisiológicamente relevante (por ejemplo, pH 1-8) y a aproximadamente 22°C. Por "aditivo(s) de potenciación de la concentración" quiere decirse que el aditivo potencia la biodisponibilidad del inhibidor de CETP en relación con la administración del inhibidor de CETP en ausencia del/de los aditivo(s) de potenciación de la concentración. Por ejemplo, la presencia de un aditivo en la composición farmacéutica potencia preferiblemente la concentración del inhibidor de CETP (o forma activa del mismo) en el entorno acuoso de uso (por ejemplo, plasma, especialmente de un ser humano) en comparación con la administración del inhibidor de CETP en ausencia del aditivo. Por tanto, el aditivo puede considerarse un "aditivo de potenciación de la concentración" o, cuando un aditivo de este tipo es un polímero, un "polímero de potenciación de la concentración".

La composición farmacéutica que comprende un inhibidor de CETP y un aditivo de potenciación de la concentración insoluble en agua puede lograr concentraciones máximas específicas y áreas bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) desde tiempo cero hasta la última concentración cuantificable ($0-t_z$) y/o desde tiempo cero hasta el infinito ($0-\infty$) de la forma activa del inhibidor de CETP (por ejemplo, la forma activa del compuesto I) en el entorno de uso (normalmente plasma, especialmente de un ser humano), tal como se comenta adicionalmente en la descripción de los métodos de uso de las composiciones farmacéuticas.

La cantidad de aditivo de potenciación de la concentración insoluble en agua con respecto a la cantidad de inhibidor de CETP presente en la composición farmacéutica depende del inhibidor de CETP y el aditivo de potenciación de la concentración. La razón en peso de inhibidor de CETP con respecto a aditivo puede ser de desde aproximadamente 1:100 hasta aproximadamente 10:1 (por ejemplo, aproximadamente 1:50, aproximadamente 1:25, aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:4; aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 9:1, o intervalos de los mismos). Preferiblemente, la razón en peso de inhibidor de CETP con respecto a aditivo es de desde aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 9:1, más preferiblemente desde aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 4:1. La razón de inhibidor de CETP con respecto a aditivo que produce resultados óptimos, varía de inhibidor de CETP a inhibidor de CETP y se determina de la mejor manera en pruebas de disolución *in vitro* y/o pruebas de

biodisponibilidad *in vivo*.

La crospovidona puede estar presente en la composición farmacéutica en cualquier cantidad adecuada, de manera deseable dentro del intervalo de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 100% (por ejemplo, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 90%, o intervalos de los mismos) en peso del inhibidor de CETP (por ejemplo, el compuesto I). En una realización preferida de la presente invención, la razón en peso de inhibidor de CETP con respecto a crospovidona puede ser de desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 3,3:1, más preferiblemente desde aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 3:1. La cantidad de crospovidona en la composición farmacéutica es importante para la disgregación y disolución de la forma farmacéutica (por ejemplo, comprimido). Por ejemplo, cuando la composición farmacéutica comprende menos de aproximadamente el 30% (por ejemplo, menos de aproximadamente el 25%, menos de aproximadamente el 20%, menos de aproximadamente el 15%, menos de aproximadamente el 10% o menos de aproximadamente el 5%) del inhibidor de CETP en peso, se retarda el tiempo de disgregación del comprimido, y disminuye la cantidad disuelta resultante del inhibidor de CETP. El tiempo de disgregación y la cantidad de disolución resultante están estrechamente relacionados con la cantidad absorbible del inhibidor de CETP en el tubo digestivo, lo que afecta al nivel de eficacia de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica que comprende un inhibidor de CETP y un aditivo de potenciación de la concentración insoluble en agua (crospovidona) también puede comprender uno o más aditivos farmacológicamente aceptables, tales como portadores o excipientes farmacológicamente aceptables y opcionalmente otros agente terapéuticos (por ejemplo, inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa) y/o componentes. Por ejemplo, el inhibidor de CETP puede usarse junto con portadores, excipientes, diluyentes, extensores, disgregantes, estabilizantes, conservantes, tampones, emulsionantes, compuestos aromáticos, colorantes, edulcorantes, agentes que aumentan la viscosidad, agentes que mejoran el aroma, solubilizantes y otros aditivos conocidos farmacológicamente aceptables conocidos. Estos aditivos deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros componentes y no perjudiciales para el receptor de los mismos. Los ejemplos de aditivos para administración oral incluyen almidón de maíz, lactosa, estearato de magnesio, talco, celulosa microcristalina, ácido esteárico, povidona, fosfato de calcio dibásico, glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa 2910) y laurilsulfato de sodio.

La composición farmacéutica está deseablemente en forma de una mezcla, preferiblemente una mezcla sólida, que se prepara mezclando mecánicamente el inhibidor de CETP y el aditivo de potenciación de la concentración insoluble en agua, así como aditivos farmacológicamente aceptables adicionales. Preferiblemente, la composición es sustancialmente homogénea de modo que el inhibidor de CETP está dispersado tan homogéneamente como sea posible por toda la composición. Tal como se usa en el presente documento, "sustancialmente homogénea" significa que la fracción del inhibidor de CETP que está presente en dominios relativamente puros dentro de la composición es relativamente pequeña, por ejemplo, inferior a aproximadamente el 20%, inferior a aproximadamente el 15%, inferior a aproximadamente el 10% o inferior a aproximadamente el 5% de la cantidad total del inhibidor de CETP.

La composición sólida preferida puede tener una o múltiples temperaturas de transición vítrea (T_g). En una realización, la composición sólida tiene una única temperatura de transición vítrea, lo que demuestra que la composición es sustancialmente homogénea. T_g tal como se usa en el presente documento es la temperatura característica a la que un material vítreo, con calentamiento gradual, experimenta un cambio físico relativamente rápido (por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 segundos) desde un estado de vidrio hasta un estado de caucho. La T_g de un material puede medirse mediante varias técnicas, incluyendo mediante un analizador mecánico dinámico (DMA), un dilatómetro, analizador dieléctrico y un calorímetro diferencial de barrido (CDB). Los valores exactos medidos mediante cada técnica pueden variar algo pero habitualmente se encuentran dentro de 10°C a 30°C entre sí. Independientemente de la técnica usada, cuando una composición presenta una única T_g , esto indica que la composición es sustancialmente homogénea.

La composición farmacéutica puede prepararse mediante cualquier método adecuado, tal como los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia, por ejemplo, métodos tales como los descritos en Gennaro *et al.*, Remington's Pharmaceutical Sciences (18ª ed., Mack Publishing Co., 1990), especialmente la parte 8: Preparaciones farmacéuticas y su fabricación. Tales métodos incluyen la etapa de poner en asociación el inhibidor de CETP con los otros componentes de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica que comprende el inhibidor de CETP y el aditivo de potenciación de la concentración insoluble en agua pueden prepararse según cualquier procedimiento adecuado. Preferiblemente, el procedimiento de fabricación incluye procedimientos mecánicos tales como molienda y extrusión. Alternativamente, la composición farmacéutica puede prepararse mediante procedimientos de fusión, tales como fusión a alta temperatura, fusión modificada por disolvente y procedimientos de fusión-solidificación; o procedimientos con disolventes, tales como precipitación sin disolventes, recubrimiento por pulverización y secado por pulverización.

La composición farmacéutica puede proporcionar liberación sostenida o liberación lenta, controlada del inhibidor de CETP a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado. La liberación sostenida o lenta, controlada del compuesto terapéutico puede permitir que una concentración del inhibidor de CETP, o la forma activa del mismo, se mantenga

en el torrente sanguíneo del paciente durante un periodo de tiempo más largo. Una composición farmacéutica de este tipo incluye comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas. Alternativamente, la composición farmacéutica puede estar en forma de una dispersión del compuesto terapéutico en un medio que es insoluble en líquidos fisiológicos o en el que la liberación del compuesto terapéutico sigue la degradación de la composición farmacéutica debido a actividad mecánica, química o enzimática.

La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en forma de una píldora, cápsula o comprimido, conteniendo cada una una cantidad predeterminada del inhibidor de CETP y preferiblemente recubierta para facilitar la deglución, en forma de un polvo o gránulos. Preferiblemente, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido que comprende el inhibidor de CETP y los componentes del comprimido utilizados y descritos en los ejemplos en el presente documento. Para administración oral, los polvos finos o gránulos pueden contener agentes de dilución, dispersión o tensioactivos y pueden estar presentes, por ejemplo, en cápsulas o sobres en estado seco, o en comprimidos en los que pueden incluirse aglutinantes y lubricantes. También pueden estar presentes componentes tales como edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes (por ejemplo, conservantes antimicrobianos), agentes de suspensión, agentes espesantes y/o agentes emulsionantes en la composición farmacéutica. Un componente de la formulación puede tener más de una función.

Los métodos de administración oral están a menudo limitados por barreras químicas y físicas impuestas por el cuerpo, tales como el pH variable en el tubo digestivo, la exposición a enzimas y la impermeabilidad de las membranas gastrointestinales. La administración oral de la composición farmacéutica también puede incluir la coadministración de adyuvantes. Por ejemplo, pueden administrarse tensioactivos no iónicos tales como oleil éter de polioxietileno y n-hexadecil éter de polietileno con o incorporarse en la composición farmacéutica para aumentar artificialmente la permeabilidad de las paredes intestinales. También pueden administrarse o incorporarse inhibidores enzimáticos en la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica puede administrarse de cualquier manera adecuada. Preferiblemente, la composición se administra con alimento. Se define que la expresión “con alimento” significa, en general, la condición de haber consumido alimento durante el periodo de entre aproximadamente 1 hora antes de la administración de la composición farmacéutica que comprende el inhibidor de CETP y aproximadamente 2 horas después de la administración de la composición. Preferiblemente, el alimento es un alimento sólido con contenido en grasa y volumen suficientes que no se disuelve y absorbe rápidamente en el estómago. Más preferiblemente, el alimento es una comida, tal como desayuno, almuerzo o cena.

Ventajosamente, la composición farmacéutica se administra en cualquier momento del día con alimento. El alimento puede consumirse en cualquier momento durante el periodo de entre aproximadamente 1 hora antes de la administración de la composición y aproximadamente 2 horas después de la administración de la composición. Por ejemplo, el alimento puede consumirse dentro del periodo de tiempo de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 10 minutos o aproximadamente 5 minutos antes de la administración de la composición. De manera similar, el alimento puede consumirse dentro del periodo de tiempo de aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1,25 horas, aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 1,75 horas o aproximadamente 2 horas después de la administración de la composición. Más preferiblemente, la administración de la composición al paciente es inmediatamente después del consumo del alimento (por ejemplo dentro de aproximadamente 1 minuto después del consumo de alimentos) hasta aproximadamente 1 hora después del consumo de alimentos. De manera ideal, la composición farmacéutica que comprende el inhibidor de CETP se administra sustancialmente al mismo tiempo que el consumo del alimento. La administración de la composición farmacéutica con alimento puede aumentar la biodisponibilidad del inhibidor de CETP en el entorno acuoso de uso.

Se define que las expresiones “sin alimento” o “en ayunas” significan la condición de no haber consumido alimento dentro del periodo de tiempo de aproximadamente 1 hora antes de la administración de la composición hasta aproximadamente 2 horas después de la administración de la composición.

La composición farmacéutica puede usarse para tratar o prevenir un trastorno cardiovascular, incluyendo, pero sin limitarse a, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia (por ejemplo, hiperlipidemia), hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, angina, isquemia, isquemia cardiaca, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión, enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, hiperlipidoproteinemia, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia en un mamífero, especialmente un ser humano (es decir, un hombre o una mujer).

Por consiguiente, la invención proporciona {--} para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno cardiovascular en un mamífero (preferiblemente un mamífero que lo necesita) una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica. El mamífero es preferiblemente un ser humano (es decir, un hombre o una mujer). El ser humano puede ser de cualquier raza (por ejemplo, raza blanca u oriental). El trastorno cardiovascular se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia

familiar, angina, isquemia, isquemia cardiaca, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión y complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia en un mamífero. Más preferiblemente, el trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aterosclerosis, hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperlipidoproteinemia, enfermedad vascular periférica, angina, isquemia e infarto de miocardio.

El inhibidor de CETP puede administrarse al mamífero a cualquier dosificación adecuada (por ejemplo, para lograr una cantidad terapéuticamente eficaz). Por ejemplo, una dosis adecuada de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto I para su administración a un paciente estará entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1800 mg al día. Una dosis deseable es preferiblemente de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 900 mg al día. Una dosis preferida es de aproximadamente 600 mg al día. Los parámetros farmacocinéticos (por ejemplo, área bajo la curva de concentración-tiempo, concentración máxima y similares), de hecho, variarán basándose en la dosificación administrada al mamífero (por ejemplo, ser humano). Los parámetros farmacocinéticos también pueden verse influidos por factores adicionales, tales como la masa del mamífero y componentes genéticos. Por ejemplo, tal como se ilustra en los ejemplos 1-4, la biodisponibilidad del compuesto I (tal como se indica mediante $C_{m\acute{a}x.}$, AUC_{0-tz} y $AUC_{0-\infty}$) es mayor tras la administración a seres humanos de origen oriental (especialmente japoneses) en comparación con seres humanos de raza blanca.

Si se desea, la dosis diaria eficaz del inhibidor de CETP (por ejemplo, el compuesto I) puede administrarse como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas farmacéuticas unitarias. Cada subdosis de este tipo contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de CETP (por ejemplo, el compuesto I).

La composición farmacéutica, cuando se administra a un mamífero, especialmente a un ser humano, logra de manera deseable determinados efectos farmacocinéticos tal como se evalúan mediante la concentración plasmática máxima observada de la forma activa del inhibidor de CETP (por ejemplo, la forma activa del compuesto I) ($C_{m\acute{a}x.}$), el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) desde tiempo cero hasta la última concentración cuantificable ($0-t_z$) y/o desde tiempo cero hasta el infinito ($0-\infty$) del inhibidor de CETP (por ejemplo, la forma activa del compuesto I), y/o una disminución en la actividad de CETP (en comparación con la actividad de CETP antes de la administración de la composición farmacéutica).

La composición farmacéutica, a una dosis diaria de 300 mg, 600 mg o 900 mg del inhibidor de CETP, particularmente el compuesto I, administrada con alimento, logra preferiblemente una $C_{m\acute{a}x.}$, AUC_{0-tz} , $AUC_{0-\infty}$ y/o una disminución en la actividad de CETP en el entorno de uso (por ejemplo, plasma, especialmente de un ser humano), tal como se expone a continuación:

$C_{m\acute{a}x.}$ (dosis diaria de 300 mg): al menos aproximadamente 0,1 $\mu\text{g/ml}$ (por ejemplo, al menos aproximadamente 0,15 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 0,2 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 0,25 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 0,3 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 0,4 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 0,5 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 0,6 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 0,7 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 0,8 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 0,9 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,1 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,2 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,3 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,4 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,5 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,6 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,7 $\mu\text{g/ml}$ o al menos aproximadamente 1,8 $\mu\text{g/ml}$).

$C_{m\acute{a}x.}$ (dosis diaria de 600 mg): al menos aproximadamente 0,35 $\mu\text{g/ml}$ (por ejemplo, al menos aproximadamente 0,4 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 0,5 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 0,6 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 0,7 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 0,8 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 0,9 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,1 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,2 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,3 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,4 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,5 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,6 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,7 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,8 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,9 $\mu\text{g/ml}$ o al menos aproximadamente 2 $\mu\text{g/ml}$).

$C_{m\acute{a}x.}$ (dosis diaria de 900 mg): al menos aproximadamente 0,8 $\mu\text{g/ml}$ (por ejemplo, al menos aproximadamente 0,9 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,1 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,2 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,3 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,4 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,5 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,6 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,7 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,8 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 1,9 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 2 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 2,1 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 2,2 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 2,3 $\mu\text{g/ml}$, al menos aproximadamente 2,4 $\mu\text{g/ml}$ o al menos aproximadamente 2,5 $\mu\text{g/ml}$).

AUC_{0-tz} (dosis diaria de 300 mg): al menos aproximadamente 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (por ejemplo, al menos aproximadamente 1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, al menos aproximadamente 1,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, al menos aproximadamente 2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, al menos aproximadamente 2,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, al menos aproximadamente 3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, al menos aproximadamente 3,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, al

5 AUC_{0-tz} (dosis diaria de 900 mg): al menos aproximadamente 5,5 µg·h/ml (por ejemplo, al menos aproximadamente 6 µg·h/ml, al menos aproximadamente 6,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 7 µg·h/ml, al menos aproximadamente 7,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 8 µg·h/ml, al menos aproximadamente 8,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 9 µg·h/ml, al menos aproximadamente 9,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 10 µg·h/ml, al menos aproximadamente 10,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 11 µg·h/ml, al menos aproximadamente 11,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 12 µg·h/ml, al menos aproximadamente 12,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 13 µg·h/ml, al menos aproximadamente 13,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 14 µg·h/ml, al menos aproximadamente 14,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente al menos aproximadamente 15 µg·h/ml, al menos aproximadamente 15,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 16 µg·h/ml, al menos aproximadamente 16,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 17 µg·h/ml o al menos aproximadamente 17,5 µg·h/ml).

15 AUC_{0-∞} (dosis diaria de 300 mg): al menos aproximadamente 0,1 µg·h/ml (por ejemplo, al menos aproximadamente 0,2 µg·h/ml, al menos aproximadamente 0,3 µg·h/ml, al menos aproximadamente 0,4 µg·h/ml, al menos aproximadamente 0,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 0,6 µg·h/ml, al menos aproximadamente 0,7 µg·h/ml, al menos aproximadamente 0,8 µg·h/ml, al menos aproximadamente 0,9 µg·h/ml, al menos aproximadamente 1 µg·h/ml, al menos aproximadamente 1,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 2 µg·h/ml, al menos aproximadamente 2,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 3 µg·h/ml, al menos aproximadamente 3,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 4 µg·h/ml, al menos aproximadamente 4,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 5,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 6 µg·h/ml, al menos aproximadamente 6,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 7 µg·h/ml o al menos aproximadamente 7,5 µg·h/ml).

20 AUC_{0-∞} (dosis diaria de 600 mg): al menos aproximadamente 1,5 µg·h/ml (por ejemplo, al menos aproximadamente 2 µg·h/ml, al menos aproximadamente 2,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 3 µg·h/ml, al menos aproximadamente 3,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 4 µg·h/ml, al menos aproximadamente 4,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 5,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 6 µg·h/ml, al menos aproximadamente 6,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 7 µg·h/ml, al menos aproximadamente 7,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 8 µg·h/ml, al menos aproximadamente 8,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 9 µg·h/ml, al menos aproximadamente 9,5 µg·h/ml o al menos aproximadamente 10 µg·h/ml).

30 AUC_{0-∞} (dosis diaria de 900 mg): al menos aproximadamente 5,5 µg·h/ml (por ejemplo, al menos aproximadamente 6 µg·h/ml, al menos aproximadamente 6,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 7 µg·h/ml, al menos aproximadamente 7,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 8 µg·h/ml, al menos aproximadamente 8,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 9 µg·h/ml, al menos aproximadamente 9,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 10 µg·h/ml, al menos aproximadamente 10,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 11 µg·h/ml, al menos aproximadamente 11,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 12 µg·h/ml, al menos aproximadamente 12,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 13 µg·h/ml, al menos aproximadamente 13,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 14 µg·h/ml, al menos aproximadamente 14,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 15 µg·h/ml, al menos aproximadamente 15,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 16 µg·h/ml, al menos aproximadamente 16,5 µg·h/ml, al menos aproximadamente 17 µg·h/ml o al menos aproximadamente 17,5 µg·h/ml).

40 Disminución en la actividad de CETP (dosis diaria de 300 mg): al menos aproximadamente el 2,5% (por ejemplo, al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 7,5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 15%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 35%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 45%, o al menos aproximadamente el 50% o más) con respecto a la actividad de CETP antes de la administración de la composición farmacéutica.

45 Disminución en la actividad de CETP (dosis diaria de 600 mg): al menos aproximadamente el 5% (por ejemplo, al menos aproximadamente el 7,5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 15%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 35%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 45%, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 55%, o al menos aproximadamente el 60% o más) con respecto a la actividad de CETP antes de la administración de la composición farmacéutica.

50 Disminución en la actividad de CETP (dosis diaria de 900 mg): al menos aproximadamente el 12,5% (por ejemplo, al menos aproximadamente el 15%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 35%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 45%, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 55%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 65%, al menos aproximadamente el 70%, o al menos aproximadamente el 75% o más) con respecto a la actividad de CETP antes de la administración de la composición farmacéutica.

55 Además, la composición farmacéutica de la invención, cuando se administra a un paciente, da como resultado deseablemente uno o más (por ejemplo, dos o tres) de las siguientes condiciones en el paciente: (a) una inhibición de la actividad de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (CETP) en el paciente con respecto a la

actividad de CETP antes del tratamiento (tal como se describió anteriormente), (b) un aumento en el nivel de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) en el paciente con respecto al nivel de HDL-C antes del tratamiento y (c) una disminución en la razón de colesterol total con respecto al nivel de HDL-C (CT/HDL-C) en el paciente en relación con CT/HDL-C antes del tratamiento. La expresión "antes del tratamiento" se refiere al tiempo previo a (de manera deseable inmediatamente antes de) la administración de los compuestos activos de la composición de la invención al paciente. El grado deseado de cambios en cada uno de las condiciones anteriores en el paciente con respecto a antes del tratamiento se menciona a continuación.

El nivel de HDL-C se mide usando técnicas convencionales conocidas en la técnica. Preferiblemente, el nivel de HDL-C tras la administración (por ejemplo después de 4 semanas de tratamiento) de 300 mg del inhibidor de CETP, particularmente el compuesto I, aumenta en aproximadamente el 10% o más con respecto al nivel de HDL-C antes del tratamiento (por ejemplo, aproximadamente el 12,5% o más, aproximadamente el 15% o más, aproximadamente el 17,5% o más, aproximadamente el 20% o más, aproximadamente el 22,5% o más, aproximadamente el 25% o más, aproximadamente el 27,5% o más, aproximadamente el 30% o más, aproximadamente el 32,5% o más, aproximadamente el 35% o más, aproximadamente el 37,5% o más, aproximadamente el 40% o más, aproximadamente el 42,5% o más, aproximadamente el 45% o más, aproximadamente el 47,5% o más, o aproximadamente el 50% o más).

El nivel de HDL-C tras la administración (por ejemplo después de 4 semanas de tratamiento) de 600 mg del inhibidor de CETP, particularmente el compuesto I, aumenta en aproximadamente el 15% o más con respecto al nivel de HDL-C antes del tratamiento (por ejemplo, aproximadamente el 17,5% o más, aproximadamente el 20% o más, aproximadamente el 22,5% o más, aproximadamente el 25% o más, aproximadamente el 27,5% o más, aproximadamente el 30% o más, aproximadamente el 32,5% o más, aproximadamente el 35% o más, aproximadamente el 37,5% o más, aproximadamente el 40% o más, aproximadamente el 42,5% o más, aproximadamente el 45% o más, aproximadamente el 47,5% o más, aproximadamente el 50% o más, aproximadamente el 52,5% o más o aproximadamente el 55% o más).

El nivel de HDL-C tras la administración (por ejemplo después de 4 semanas de tratamiento) de 900 mg del inhibidor de CETP, particularmente el compuesto I, aumenta preferiblemente en aproximadamente el 20% con respecto al nivel de HDL-C antes del tratamiento (por ejemplo, aproximadamente el 22,5% o más, aproximadamente el 25% o más, aproximadamente el 27,5% o más, aproximadamente el 30% o más, aproximadamente el 32,5% o más, aproximadamente el 35% o más, aproximadamente el 37,5% o más, aproximadamente el 40% o más, aproximadamente el 42,5% o más, aproximadamente el 45% o más, aproximadamente el 47,5% o más, aproximadamente el 50% o más, aproximadamente el 52,5% o más, aproximadamente el 55% o más, aproximadamente el 57,5% o más o aproximadamente el 60% o más).

El colesterol total (CT) se determina usando técnicas convencionales conocidas en la técnica. Preferiblemente, la razón CT/HDL-C tras la administración (por ejemplo después de 4 semanas de tratamiento) de 300 mg del inhibidor de CETP, particularmente el compuesto I, disminuye en aproximadamente el 5% o más con respecto a la razón CT/HDL-C antes del tratamiento (por ejemplo, aproximadamente el 7,5% o más, aproximadamente el 10% o más, aproximadamente el 12,5% o más, aproximadamente el 15% o más, aproximadamente el 17,5% o más, aproximadamente el 20% o más, aproximadamente el 22,5% o más, aproximadamente el 25% o más, aproximadamente el 27,5% o más, aproximadamente el 30% o más, aproximadamente el 32,5% o más, o aproximadamente el 35% o más).

La razón CT/HDL-C tras la administración (por ejemplo después de 4 semanas de tratamiento) de 600 mg del inhibidor de CETP, particularmente el compuesto I, disminuye en aproximadamente el 10% o más con respecto a la razón CT/HDL-C antes del tratamiento (por ejemplo, aproximadamente el 12,5% o más, aproximadamente el 15% o más, aproximadamente el 17,5% o más, aproximadamente el 20% o más, aproximadamente el 22,5% o más, aproximadamente el 25% o más, aproximadamente el 27,5% o más, aproximadamente el 30% o más, aproximadamente el 32,5% o más, aproximadamente el 35% o más, o aproximadamente el 37,5% o más, o aproximadamente el 40% o más).

La razón CT/HDL-C tras la administración (por ejemplo después de 4 semanas de tratamiento) de 900 mg del inhibidor de CETP, particularmente el compuesto I, disminuye en aproximadamente el 15% o más con respecto a la razón CT/HDL-C antes el tratamiento (por ejemplo, aproximadamente el 17,5% o más, aproximadamente el 20% o más, aproximadamente el 22,5% o más, aproximadamente el 25% o más, aproximadamente el 27,5% o más, aproximadamente el 30% o más, aproximadamente el 32,5% o más, aproximadamente el 35% o más, o aproximadamente el 37,5% o más, o aproximadamente el 42,4% o más, o aproximadamente el 45% o más).

Además, la invención proporciona un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de CETP (por ejemplo, el compuesto I) y un aditivo de potenciación de la concentración insoluble en agua, información de prescripción y un envase. La información de prescripción puede ser información de prescripción conforme a los métodos de la invención y/o tal como se comenta por lo demás en el presente documento. La información de prescripción incluye preferiblemente consejos para un paciente en cuanto a la administración del inhibidor de CETP (por ejemplo, el compuesto I) con alimento, especialmente para

mejorar la biodisponibilidad del inhibidor de CETP.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención pero, por supuesto, no deben interpretarse como limitativos en ningún modo de su alcance.

EJEMPLO 1

5 Este ejemplo ilustra la absorción de un inhibidor de CETP (por ejemplo, el compuesto I) cuando se administra en una composición farmacéutica según la invención.

Para este estudio, se administraron a hombres de raza blanca 100 mg, 300 mg, 600 mg, 900 mg, 1200 mg, 1500 mg o 1800 mg del compuesto I, o placebo, después de un desayuno convencional. Los comprimidos administrados a cada nivel de dosis se mencionan en la tabla 1.

10 **Tabla 1- Comprimidos administrados a cada nivel de dosis**

Nivel de dosis	Número de comprimidos administrados por sujeto	
	Compuesto I	Placebo
100	1 x 100 mg	1 x placebo
300	1 x 300 mg	1 x placebo
600	2 x 300 mg	2 x placebo
900	3 x 300 mg	3 x placebo
1200	4 x 300 mg	4 x placebo
1500	5 x 300 mg	5 x placebo
1800	6 x 300 mg	6 x placebo

15 Se prepararon comprimidos de color blanco no recubiertos usando procedimientos de preparación de comprimidos convencionales. Los comprimidos de 100 mg comprendían 100 mg de compuesto I, 6 mg de hidroxipropilmetilcelulosa 2910 como aglutinante, 175,1 mg de celulosa microcristalina y 116,8 mg de lactosa como diluyentes, 18 mg de talco y 1,2 mg de estearato de magnesio como lubricantes, y 39,9 mg de crospovidona y 90 mg de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución como disgregantes.

Los comprimidos de 300 mg comprendían 300 mg de compuesto I, 18 mg de hidroxipropilmetilcelulosa 2910 como aglutinante, 18 mg de talco y 1,2 mg de estearato de magnesio como lubricantes, y 119,8 mg de crospovidona y 90 mg de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución como disgregantes.

20 Los comprimidos de placebo comprendían 175,1 mg de celulosa microcristalina y 262,7 mg de lactosa como diluyentes, 18 mg de talco y 1,2 mg de estearato de magnesio como lubricantes, y 90 mg de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución como disgregante. Los comprimidos de placebo eran de aspecto similar a los comprimidos que comprendían el compuesto I.

25 Se administraron los tratamientos por vía oral con 150 ml de agua mientras estaban de pie. No se permitió que los sujetos se acostasen boca arriba durante 2 horas después de la administración de la dosis, excepto para los procedimientos del estudio.

30 Se administraron las dosis a tiempos similares para cada sujeto en cada periodo de tratamiento. La dosificación comenzó a aproximadamente las 08:30 horas. Todos los sujetos estuvieron en ayunas de alimento y líquidos (con la excepción de agua) desde las 22:00 horas el día antes de la dosificación (día -1) hasta el desayuno en el día 1, y durante la noche antes de la visita tras el estudio hasta que se realizaron las evaluaciones de seguridad de laboratorio al día siguiente. Podía consumirse agua en cualquier momento durante el estudio, con la excepción del periodo de hasta 2 horas tras la dosis, en el que no se permitieron líquidos.

35 Los sujetos recibieron un desayuno convencional aproximadamente 45 minutos antes de la dosificación. La comida se ingirió a un ritmo constante a lo largo de un periodo de 15 minutos de modo que se terminó la comida 30 minutos antes de la dosificación. El desayuno convencional consistió en lo siguiente:

- 200 ml de zumo de naranja
 - Dos paquetes de cereal (aproximadamente 60 g)
 - Dos rebanadas de pan tostado integral
 - 10 g de producto para untar bajo en grasa (un paquete)
 - 20 g de mermelada (un paquete)
 - 242 ml de leche entera (aproximadamente 250 g)
- Contenido en energía total: 711 Kcal
 Contenido en grasa total: 15,72 g (19,9% de las calorías totales)
 Proteína total: 20,82 g (11,7% de las calorías totales)

Se tomaron muestras de sangre para el análisis farmacocinético inmediatamente antes de la dosificación y a los siguientes tiempos después de la dosificación: 1, 2, 4, 6, 7, 10, 12, 24 y 36 horas tras la dosis.

Se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos para los diferentes perfiles de dosificación y se definen tal como sigue:

$t_{m\acute{a}x.}$	Tiempo de concentración plasmática máxima observada de la forma activa del compuesto I;
$C_{m\acute{a}x.}$	Concentración plasmática máxima observada de la forma activa del compuesto I;
$t_{1/2}$	Semivida de la concentración plasmática de la forma activa del compuesto I;
AUC_{0-t_z}	Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) desde tiempo cero hasta la última concentración cuantificable ($0-t_z$) de la forma activa del compuesto I; y
$AUC_{0-\infty}$	AUC desde tiempo cero hasta el infinito ($0-\infty$)

5 Los parámetros farmacocinéticos se transformaron de manera logarítmica mediante análisis y se evaluaron usando medias de mínimos cuadrados SAS® derivadas de los efectos de ajuste de análisis de la varianza (ANOVA) de tres vías para el sujeto, tratamiento y periodo. Se realizaron comparaciones de tratamientos calculando la diferencia e intervalos de confianza del 95% (IC) de la diferencia de las medias de mínimos cuadrados SAS® logarítmicas entre los parámetros para los respectivos tratamientos. Las diferencias y los IC de las diferencias SAS se transformaron en sentido inverso para fines informativos.

10 Se determinó la concentración plasmática de la forma activa del compuesto I mediante el siguiente ensayo. Se aislaron muestras de plasma de pacientes tratados con el compuesto I. Se trataron las muestras de plasma con hidróxido de sodio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) para convertir las formas activas del compuesto I en el plasma en la forma de tiol (es decir, el compuesto II). Se trató a continuación la muestra de plasma con ditioneitol (DTT) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) para impedir la oxidación de los grupos tiol (es decir, para mantener los grupos tiol en un estado reducido). Se añadió N-etilmaleimida (NEM) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) para estabilizar la forma de tiol (es decir, el compuesto II), se creó, bloqueando el grupo sulfhidrilo libre mediante la derivatización a un aducto de NEM. Entonces se analizó la muestra usando cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). Finalmente, se compararon los resultados del análisis de HPLC de la muestra de plasma con un patrón conocido para determinar la concentración plasmática de la forma activa del compuesto I. Se preparó el patrón de concentración conocida esencialmente tal como se describió anteriormente, con la excepción de que se aisló el plasma humano de seres humanos que no se trataron con el compuesto I. Se combinaron estas muestras de "plasma de blanco" con una cantidad conocida del compuesto I.

En la tabla 2 se resumen los resultados de prueba medios para los parámetros farmacocinéticos en plasma, $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$), AUC_{0-t_z} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$), $C_{m\acute{a}x.}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$), $t_{1/2}$ (h) y $t_{m\acute{a}x.}$ (h), de la forma activa del compuesto I.

25 **Tabla 2 – Parámetros farmacocinéticos en plasma de la forma activa de 2-metilpropanoato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil)amino]fenilo]**

Parámetro	Dosis de compuesto I						
	100 mg	300 mg	600 mg	900 mg	1200 mg	1500 mg	1800 mg
$AUC(0-t_z)^*$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	NA (NA)	0,735 (45,6)	4,08 (22,3)	7,71 (14,7)	18,5 (19,0)	22,4 (16,1)	30,4 (25,4)
$AUC(0-\infty)^*$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	NC (NC)	NA (NA)	4,61 (19,0)	8,74 (15,9)	21,1 (16,4)	24,7 (14,9)	34,9 (21,6)
$C_{m\acute{a}x.}^*$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	0,024 (53,0)	0,161 (51,1)	0,485 (41,7)	0,869 (17,2)	2,06 (31,5)	2,68 (28,9)	3,45 (35,8)
$t_{m\acute{a}x.}^\dagger$ (h)	3,00 (0,500-6,00)	2,00 (2,00-4,00)	3,00 (2,00-6,00)	4,00 (2,00-6,00)	5,00 (4,00-6,00)	4,00 (4,00-6,00)	5,00 (4,00-6,00)
$C_{m\acute{a}x.}^*$ (norm)	0,018 (51,8)	0,040 (62,2)	0,059 (40,4)	0,071 (17,1)	0,121 (32,1)	0,129 (25,4)	0,151 (37,3)
$AUC(0-t_z)^*$ (norm)	NA (NA)	0,186 (57,0)	0,500 (22,4)	0,631 (21,4)	1,09 (24,2)	1,08 (14,1)	1,34 (24,1)
$AUC(0-\infty)^*$ (norm)	NC (NC)	NA (NA)	0,566 (19,3)	0,715 (22,7)	1,24 (21,9)	1,19 (15,1)	1,53 (18,4)
$t_{1/2}^\ddagger$ (h)	NC (NC)	NA (NA)	11,8 (7,09-17,2)	13,1 (10,8-14,9)	12,8 (10,6-16,4)	11,1 (8,84-14,5)	12,4 (9,32-20,3)

* = media geométrica (coeficiente geométrico del % de variación)

† = mediana (mín.-máx.)

‡ = media armónica (mín.-máx.)

NA = no aplicable

NC = no calculable

norm = normalizado para la dosis y el peso corporal (mg/kg)

Tal como se demuestra mediante los datos en la tabla 2, una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de CETP puede lograr una concentración plasmática máxima observada ($C_{m\acute{a}x.}$) del inhibidor de CETP, o forma activa del mismo, en el torrente sanguíneo de un mamífero de al menos aproximadamente 0,1 $\mu\text{g/ml}$ a una dosis de 300 mg cuando se administra con alimento. Por ejemplo, a una dosis de 300 mg del compuesto I, la $C_{m\acute{a}x.}$ era de aproximadamente 0,16 $\mu\text{g/ml}$.

Los datos en la tabla 2 también demuestran que una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de CETP puede lograr una concentración plasmática máxima observada ($C_{m\acute{a}x.}$) del inhibidor de CETP, o forma activa del mismo, en el torrente sanguíneo de un mamífero de al menos aproximadamente 0,35 $\mu\text{g/ml}$ y un área bajo la curva de la curva de concentración plasmática-tiempo ($AUC_{0-\infty}$) de al menos aproximadamente 3,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, a una dosis de 600 mg cuando se administra con alimento. Por ejemplo, a una dosis de 600 mg del compuesto I, la $C_{m\acute{a}x.}$ era de aproximadamente 0,5 $\mu\text{g/ml}$, y la $AUC_{0-\infty}$ era de aproximadamente 5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Adicionalmente, los datos indican que una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de CETP puede lograr una concentración plasmática máxima observada ($C_{m\acute{a}x.}$) de al menos aproximadamente 0,8 $\mu\text{g/ml}$ y un área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo ($AUC_{0-\infty}$) de al menos aproximadamente 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, a una dosis de 900 mg cuando se administra con alimento. Por ejemplo, a una dosis de 900 mg del compuesto I, la $C_{m\acute{a}x.}$ era de aproximadamente 0,9 $\mu\text{g/ml}$, y la $AUC_{0-\infty}$ era de aproximadamente 9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

EJEMPLO 2

Se identificó el efecto del alimento sobre la absorción de un inhibidor de CETP en pacientes en un estudio diseñado para comparar la biodisponibilidad de 900 mg de compuesto I administrado por vía oral a voluntarios masculinos de raza blanca con y sin alimento.

Para este estudio, cada uno de los seis sujetos recibió el compuesto I a un nivel de dosis de 900 mg en cada uno de dos periodos de tratamiento, una vez con alimento (después de un desayuno convencional) y una vez en ayunas. Hubo un mínimo de 7 días entre cada periodo de tratamiento. Este intervalo de 7 días entre tratamientos se consideró apropiado para eliminar cualquier efecto remanente dentro del sujeto.

Los sujetos recibieron 900 mg del compuesto I mediante la administración de 3 comprimidos de 300 mg cada uno. La preparación de los comprimidos y los procedimientos de administración fueron tal como se describió en el ejemplo 1, con las siguientes excepciones.

Se administraron las dosis a tiempos similares para cada sujeto en cada periodo de tratamiento. La dosificación comenzó a aproximadamente las 08:30 horas. Todos los sujetos estuvieron en ayunas de alimento y líquidos (con la excepción de agua) desde las 22:00 horas el día antes de la dosificación (día 1) hasta el desayuno en el día 1 (para sujetos que recibieron el compuesto I en el estado con alimentos (es decir, con alimento)) o la hora del almuerzo en el día 1 (para los sujetos que recibieron el compuesto I en el estado en ayunas), y durante la noche antes de la visita tras el estudio hasta que se realizaron las evaluaciones de seguridad de laboratorio al día siguiente. Podía consumirse agua en cualquier momento durante el estudio, con la excepción del periodo de hasta 2 horas tras la dosis, en el que no se permitieron líquidos.

Cuando se administró a los sujetos el compuesto I en el estado con alimentos, recibieron un desayuno convencional aproximadamente 45 minutos antes de la dosificación tal como se describe en el ejemplo 1.

En la tabla 3 se resumen los resultados de prueba medios para los parámetros farmacocinéticos en plasma, AUC_{0-t_z} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$), $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$), $C_{m\acute{a}x.}$ ($\mu\text{g/ml}$), $t_{1/2}$ (h) y $t_{m\acute{a}x.}$ (h), de la forma activa del compuesto I.

Tabla 3 - Parámetros farmacocinéticos en plasma de la forma activa de 2-metilpropanoato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil)amino]fenilo]

Parámetro	Protocolo de tratamiento		Razón (con alimentos:en ayunas)
	Con alimentos	En ayunas	
$AUC(0-t_z)$ * ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	6,21 (46,9)	10,2 (19,0)	1,65
$AUC(0-\infty)$ * ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	7,97 (46,7)	12,5 (17,4)	1,57
$C_{m\acute{a}x.}$ * ($\mu\text{g/ml}$)	0,423 (37,1)	0,955 (26,1)	2,26
$t_{m\acute{a}x.}$ (h) +	5,00 (2,00-6,00)	4,00 (2,00-6,00)	NA
$t_{1/2}$ (h) ‡	16,5 (14,1-22,4)	15,4 (12,6-18,6)	0,935
* = media geométrica (coeficiente geométrico del % de variación) + = mediana (mín.-máx.) NA = no aplicable ‡ = media harmónica (mín.-máx.)			

La absorción de la forma activa del compuesto I fue relativamente lenta, produciéndose el tiempo de concentración plasmática máxima observada a entre 4 y 5 horas después de la administración del compuesto I. Tal como resulta evidente a partir de la tabla 3, el tiempo de concentración plasmática máxima observada fue similar después de la administración del compuesto I con y sin alimento. Adicionalmente, se determinó que la semivida de la forma activa del compuesto I era similar tras la administración del fármaco con y sin alimento.

Sin embargo, varios de los parámetros farmacocinéticos se vieron afectados por la administración del compuesto I con alimento. Estos incluyen AUC_{0-tz} , $AUC_{0-\infty}$ y $C_{m\acute{a}x.}$, que fueron un 65%, 57% y 126% superiores, respectivamente, cuando se administró el compuesto I con alimento en comparación con la administración del compuesto I en el estado en ayunas. Estos aumentos son perceptiblemente evidentes cuando las concentraciones plasmáticas en media geométrica de la forma activa del compuesto I se representaron gráficamente en forma lineal en la figura 1 y se representaron gráficamente en forma semilogarítmica en la figura 2.

Los aumentos observados en los parámetros farmacocinéticos cuando se administra el compuesto I con alimento indican un aumento en la biodisponibilidad de la forma activa del fármaco en comparación con la administración del fármaco en condiciones de ayunas.

Por tanto, este ejemplo demuestra que resulta un aumento en la biodisponibilidad de un inhibidor de CETP cuando se administra el inhibidor de CETP con alimento con respecto a la administración sin alimento.

EJEMPLO 3

Este ejemplo ilustra además la absorción de un inhibidor de CETP (por ejemplo, el compuesto I) cuando se administra en una composición farmacéutica según la invención.

Se administraron a hombres japoneses 100 mg, 300 mg, 600 mg, 900 mg, 1200 mg, 1500 mg o 1800 mg del compuesto I, o placebo, tras un desayuno convencional. Los programas de administración, dosificación y toma de muestras eran acordes con los descritos en el ejemplo 1. Se prepararon los comprimidos tal como se describió en el ejemplo 1.

En la tabla 4 se resumen los resultados de prueba medios para los parámetros farmacocinéticas en plasma de la forma activa del compuesto I, $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$), $C_{m\acute{a}x.}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$) y $t_{m\acute{a}x.}$ (h), así como $t_{1/2 \alpha}$ (h) y $t_{1/2 \beta}$. $t_{1/2 \alpha}$ significa la semivida en la fase α de concentración plasmática de la forma activa del compuesto I, y $t_{1/2 \beta}$ significa la semivida en la fase β de concentración plasmática de la forma activa del compuesto I.

Tabla 4- Parámetros farmacocinéticos en plasma de la forma activa de 2-metilpropanotioato de S-[2-[[1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil]amino]fenilo]

Parámetro	Dosis del compuesto I						
	100 mg	300 mg	600 mg	900 mg	1200 mg	1500 mg	1800 mg
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	0,120 ± 0,025 (1,0)	2,133 ± 0,846 (17,8)	10,458 ± 2,837 (87,2)	14,936 ± 5,113 (124,5)	24,197 ± 8,964 (201,6)	43,062 ± 14,923 (358,9)	40,057 ± 12,319 (333,8)
$C_{m\acute{a}x.}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	0,038 ± 0,013 (1,0)	0,254 ± 0,080 (6,7)	1,029 ± 0,378 (27,1)	1,716 ± 0,521 (45,2)	2,957 ± 1,136 (77,8)	5,467 ± 2,227 (143,9)	5,115 ± 1,550 (134,6)
$t_{m\acute{a}x.}$ (h)	2,3 ± 0,8	2,3 ± 0,8	4,3 ± 1,5	2,7 ± 1,0	4,0 ± 0,0	4,3 ± 0,8	2,7 ± 1,0
$t_{1/2 \alpha}$ (h)	-	2,3 ± 0,4	2,7 ± 0,6	3,1 ± 0,3	2,7 ± 0,4	2,8 ± 0,4	2,6 ± 0,5
$t_{1/2 \beta}$ (h)	-	13,7 ± 5,1	15,1 ± 2,1	15,7 ± 2,1	11,8 ± 3,7	12,2 ± 1,5	11,9 ± 1,9

Tal como se demuestra mediante los datos en la tabla 4, una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de CETP puede lograr una concentración plasmática máxima observada ($C_{m\acute{a}x.}$) del inhibidor de CETP, o forma activa del mismo, en el torrente sanguíneo de un mamífero de al menos aproximadamente 0,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y un área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo ($AUC_{0-\infty}$) de al menos aproximadamente 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, a una dosis de 300 mg cuando se administra con alimento. Por ejemplo, a una dosis de 300 mg del compuesto I, la $C_{m\acute{a}x.}$ era de aproximadamente 0,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, y la $AUC_{0-\infty}$ era de aproximadamente 2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Los datos en la tabla 4 también demuestran que una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de CETP puede lograr una concentración plasmática máxima observada ($C_{m\acute{a}x.}$) de al menos aproximadamente 0,35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y un área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo ($AUC_{0-\infty}$) del inhibidor de CETP, o forma activa del mismo, en el torrente sanguíneo de un mamífero de al menos aproximadamente 3,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, a una dosis de 600 mg cuando se administra con alimento. Por ejemplo, a una dosis de 600 mg del compuesto I, la $C_{m\acute{a}x.}$ era de aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, y la $AUC_{0-\infty}$ era de aproximadamente 10 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Adicionalmente, los datos indican que una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de CETP puede lograr una concentración plasmática máxima observada ($C_{m\acute{a}x.}$) de al menos aproximadamente 0,8 $\mu\text{g/ml}$ y un área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo ($AUC_{0-\infty}$) de al menos aproximadamente 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, a una dosis de 900 mg cuando se administra con alimento. Por ejemplo, a una dosis de 900 mg del compuesto I, la $C_{m\acute{a}x.}$ era de aproximadamente 1,7 $\mu\text{g/ml}$, y la $AUC_{0-\infty}$ era de aproximadamente 15 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

EJEMPLO 4

En un estudio similar al descrito en el ejemplo 2, se identificó el efecto del alimento sobre la absorción de la forma activa del compuesto I en pacientes en un estudio diseñado para comparar la biodisponibilidad de 600 mg del compuesto I administrado por vía oral a voluntarios japoneses con y sin alimento.

Los programas de administración, dosificación y toma de muestras eran acordes con los descritos en el ejemplo 2. Sin embargo, se administraron a los paciente 600 mg (en vez de 900 mg) del compuesto I con y sin alimento. Se administraron a los pacientes dos comprimidos de 300 mg cada uno. Se prepararon los comprimidos tal como se describió en el ejemplo 1.

En la tabla 5 se resumen los resultados de prueba medios para los parámetros farmacocinéticas en plasma de la forma activa del compuesto I, $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$), $C_{m\acute{a}x.}$ ($\mu\text{g/ml}$) y $t_{m\acute{a}x.}$ (h), así como $t_{1/2 \alpha}$ (h) y $t_{1/2 \beta}$.

Tabla 5 - Parámetros farmacocinéticos en plasma de la forma activa de 2-metilpropanotioato de S-[2-([(1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil]amino)fenilo]

Parámetro	Protocolo de tratamiento	
	En ayunas	Con alimentos
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g h/ml}$)	5,395 \pm 1,413 (0,52)	10,458 \pm 2,837 (1,00)
$C_{m\acute{a}x.}$ ($\mu\text{g/ml}$)	0,316 \pm 0,061 (0,31)	1,029 \pm 0,378 (1,00)
$t_{m\acute{a}x.}$ (h)	2,2 \pm 1,1	4,3 \pm 1,5
$t_{1/2 \alpha}$ (h)	5,5 \pm 1,4	2,7 \pm 0,6
$t_{1/2 \beta}$ (h)	20,6 \pm 3,0	15,1 \pm 2,1

Los parámetros farmacocinéticos, tales como concentración plasmática máxima observada ($C_{m\acute{a}x.}$) y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde tiempo cero hasta el infinito ($AUC_{0-\infty}$), se vieron afectados por la administración del compuesto I con alimento. El valor de $C_{m\acute{a}x.}$ después de la administración de 600 mg del compuesto I era de 1,029 $\mu\text{g/ml}$ cuando se administró con alimento y sólo de 0,316 $\mu\text{g/ml}$ cuando se administró sin alimento. El valor de $AUC_{0-\infty}$ después de la administración de 600 mg del compuesto I era de 10,458 $\mu\text{g h/ml}$ cuando se administró con alimento y sólo de 5,395 $\mu\text{g h/ml}$ cuando se administró sin alimento. Por tanto, la $C_{m\acute{a}x.}$ y el $AUC_{0-\infty}$ eran aproximadamente 3 y 2 veces superiores, respectivamente, cuando se administró a los paciente el inhibidor de CETP con alimento en comparación con sin alimento.

Los aumentos observados en los parámetros farmacocinéticos cuando se administra el compuesto I con alimento indican que la forma activa del fármaco se absorbe más fácilmente cuando se administra con alimento, tal como después de una comida. Por tanto, la administración de un inhibidor de CETP (por ejemplo, el compuesto I) con alimento da como resultado un aumento en la biodisponibilidad de la forma activa del fármaco con respecto a la administración del inhibidor de CETP en condiciones de ayunas.

EJEMPLO 5

Este ejemplo ilustra el efecto de la administración de un inhibidor de CETP (por ejemplo, el compuesto I) sobre la actividad de CETP cuando se administra en una composición farmacéutica según la invención.

Se administraron a pacientes masculinos de raza blanca por vía oral 100 mg, 200 mg, 600 mg, 900 mg, 1200 mg, 1500 mg, 1800 mg del compuesto I o placebo, tras el desayuno. Los programas de administración, dosificación y toma de muestras fueron sustancialmente similares a los descritos en el ejemplo 1. Se prepararon los comprimidos tal como se describió en el ejemplo 1.

El procedimiento para determinar la actividad de CETP era sustancialmente similar a los procedimientos descritos en Tollefson *et al.*, *Methods Enzymol.*, 129, 797-816 (1986) y Kato *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 264, 4082-4087 (1989).

Se midieron la actividad de CETP y los cambios desde el nivel inicial (antes de la dosis), y los datos resultantes se resumen en la tabla 6 como porcentaje de cambio desde el nivel inicial.

Tabla 6 – Cambios medios (D.E.) desde el nivel inicial (antes de la dosis) en la actividad de CETP

Tratamiento	Antes de la dosis	Cambios en tanto por ciento desde antes de la dosis (desviación estándar)						
		1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	Tras el estudio
Placebo	90 (15,8)	-2 (2,4)	-1 (3,1)	0 (3,1)	-3 (3,0)	-3 (4,0)	2 (4,4)	0 (8,9)
100 mg del compuesto I	104 (15,4)	-2 (3,8)	-2 (3,4)	-5 (5,6)	-7 (3,0)	-6 (4,0)	-1 (5,3)	-5 (2,2)
300 mg del compuesto I	88 (10,4)	0 (2,1)	-7 (3,3)	-12 (4,3)	-13 (3,4)	-13 (3,4)	-6 (3,5)	2 (6,1)
600 mg del compuesto I	92 (22,9)	-3 (4,0)	-12 (5,9)	-29 (13,1)	-36 (13,4)	-36 (14,6)	-21 (10,3)	-6 (8,9)
900 mg del compuesto I	90 (17,2)	-3 (3,8)	-23 (14,1)	-48 (11,8)	-55 (9,9)	-53 (9,2)	-28 (5,2)	-5 (10,8)
1200 mg del compuesto I	88 (5,8)	-3 (2,4)	-17 (9,8)	-58 (6,3)	-71 (4,7)	-70 (5,4)	-43 (5,7)	-4 (8,8)
1500 mg del compuesto I	96 (12,4)	-3 (2,6)	-32 (21,6)	-72 (21,1)	-83 (9,7)	-81 (9,0)	-48 (6,1)	0 (49)
1800 mg del compuesto I	82 (16,0)	-3 (3,7)	-23 (14,7)	-67 (16,2)	-74 (15,2)	-71 (14,3)	-42 (10,9)	-5 (5,1)

Tal como se demuestra mediante los datos de la tabla 6, una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de CETP puede lograr una disminución en la actividad de CETP de al menos aproximadamente el 10% con respecto a niveles antes de la dosis a una dosis de 300 mg. Por ejemplo, 6 horas después de la administración de 300 mg del compuesto I, la actividad de CETP había disminuido en un 13%.

Los datos en la tabla 6 también demuestran que una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de CETP puede lograr una disminución en la actividad de CETP de al menos aproximadamente el 25% con respecto a niveles antes de la dosis a una dosis de 600 mg. Por ejemplo, 6 horas después de la administración de 600 mg del compuesto I, la actividad de CETP había disminuido en un 36%.

Adicionalmente, los datos indican que una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de CETP puede lograr una disminución en la actividad de CETP de al menos aproximadamente el 35% con respecto al placebo a una dosis de 900 mg. Por ejemplo, 6 horas después de la administración de 900 mg del compuesto I, la actividad de CETP había disminuido en un 55%.

EJEMPLO 6

Se identificó el efecto del alimento sobre la absorción de la forma activa del compuesto I en pacientes masculinos de raza blanca en un estudio diseñado para comparar la actividad de CETP tras la administración oral de 900 mg del compuesto I con y sin alimento.

Los programas de administración, dosificación y toma de muestras fueron sustancialmente similares a los descritos en el ejemplo 1.

En el ejemplo 5 se describe el procedimiento para determinar la actividad de CETP.

Se midieron la actividad de CETP y los cambios desde el nivel inicial (antes de la dosis) a lo largo del tiempo, y los datos resultantes se resumen en la tabla 7. Los cambios medios desde el nivel inicial (antes de la dosis) en la actividad de CETP a lo largo del tiempo se exponen en la representación gráfica de la figura 3.

Tabla 7 – Cambios medios (D.E.) desde el nivel inicial (antes de la dosis) en la actividad de CETP

Protocolo de tratamiento	Antes de la dosis	Cambios en tanto por ciento desde antes de la dosis (desviación estándar)						Tras el estudio (todos los sujetos)
		1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	
Con alimentos	96 (17,0)	-1 (2,3)	-16 (13,2)	-44 (14,0)	-59 (11,1)	-58 (11,1)	-34 (7,5)	96 (17,4)
En ayunas	91 (16,0)	1 (2,2)	2 (2,4)	-4 (2,2)	-10 (3,1)	-15 (4,7)	-10 (3,8)	

Se observó una clara diferencia en la actividad de CETP cuando se administró el compuesto I con y sin alimento. La inhibición de la actividad de CETP estaba mucho más marcada en el protocolo de tratamiento con alimentos en comparación con el protocolo de tratamiento en ayunas. Por ejemplo, entre 4 y 24 horas después de la dosis, hubo

una disminución significativa en la actividad de CETP en el estado con alimentos frente al estado en ayunas. Una disminución en la actividad de CETP de este tipo indica un aumento de la biodisponibilidad de la forma activa del fármaco cuando se administra con alimento en comparación con la administración del fármaco sin alimento.

5 Las relaciones entre las concentraciones plasmáticas de la forma activa del compuesto I y la inhibición de la actividad de CETP para los estados con alimentos y en ayunas se ilustran en las representaciones gráficas de las figuras 4 y 5, respectivamente. A medida que aumentaban las concentraciones plasmáticas de la forma activa del compuesto I, aumentaba el efecto inhibitor sobre CETP (es decir, la actividad de CETP disminuía).

EJEMPLO 7

10 Este ejemplo ilustra adicionalmente el efecto de la administración de un inhibidor de CETP (por ejemplo, el compuesto I) sobre la actividad de CETP cuando se administra en una composición farmacéutica según la invención.

Se administraron a pacientes masculinos japoneses por vía oral 100 mg, 300 mg, 600 mg, 900 mg, 1200 mg, 1500 mg o 1800 mg del compuesto I o placebo, tras el desayuno.

15 Los programas de administración, dosificación y de muestras eran acordes con los descritos en el ejemplo 1. Se prepararon los comprimidos tal como se describió en el ejemplo 1.

Se midieron las actividades de CETP relativas (calculadas como un porcentaje de la actividad de CETP inicial) y las desviaciones estándar (D.E.), y los datos resultantes se resumen en la tabla 8.

Tabla 8 – Actividad de CETP relativa

Tratamiento	Antes de la dosis	Actividad de CETP en porcentaje con respecto a antes de la dosis (desviación estándar)						
		1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	Tras el estudio
Placebo	100 (0,0)	97,0 (3,4)	95,7 (4,3)	96,4 (3,8)	93,5 (3,1)	93,3 (4,0)	97,2 (5,7)	101,6 (9,6)
100 mg	100 (0,0)	96,2 (1,9)	92,0 (3,3)	93,2 (2,5)	90,4 (2,8)	90,4 (2,2)	99,2 (4,7)	99,2 (11,1)
300 mg	100 (0,0)	100,2 (3,9)	90,7 (5,5)	83,1 (4,2)	80,5 (3,9)	80,6 (5,6)	88,8 (3,8)	96,1 (9,9)
600 mg	100 (0,0)	100,4 (1,9)	87,8 (9,2)	52,6 (13,4)	37,6 (6,6)	39,1 (8,3)	65,5 (5,7)	102,9 (7,3)
900 mg	100 (0,0)	100,1 (2,9)	52,1 (9,3)	24,0 (9,0)	24,1 (8,1)	29,8 (7,9)	60,5 (7,6)	95,1 (5,6)
1200 mg	100 (0,0)	94,2 (2,0)	54,0 (17,0)	12,1 (5,5)	10,5 (3,6)	14,7 (4,3)	47,6 (8,2)	95,2 (8,8)
1500 mg	100 (0,0)	100,8 (3,3)	85,7 (13,2)	13,3 (7,9)	10,6 (1,7)	15,4 (2,1)	53,7 (5,7)	96,9 (6,8)
1800 mg	100 (0,0)	85,3 (11,5)	15,6 (8,7)	6,0 (1,7)	8,4 (0,9)	12,2 (1,4)	49,5 (3,0)	93,0 (6,6)

20 Tal como se demuestra mediante los datos de la tabla 8, una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de CETP puede lograr una disminución en la actividad de CETP de al menos aproximadamente el 10% con respecto a niveles antes de la dosis a una dosis de 300 mg. Por ejemplo, 6 horas después de la administración de 300 mg del compuesto I, la actividad de CETP es de aproximadamente el 80,5% del valor de antes de la dosis. Por tanto, la actividad de CETP ha disminuido en aproximadamente un 19,5% tras la administración del compuesto I.

25 Los datos en la tabla 8 también demuestran que una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de CETP puede lograr una disminución en la actividad de CETP de al menos aproximadamente el 25% con respecto a niveles antes de la dosis a una dosis de 600 mg. Por ejemplo, 6 horas después de la administración de 600 mg del compuesto I, la actividad de CETP es de sólo aproximadamente el 38% del valor de antes de la dosis. Por tanto, la actividad de CETP ha disminuido en aproximadamente un 62% tras la administración del compuesto I.

30 Adicionalmente, los datos indican que una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de CETP puede lograr una disminución en la actividad de CETP de al menos aproximadamente el 35% con respecto a la actividad de CETP antes de la dosis a la dosis de 900 mg. Por ejemplo, 4 horas después de la administración de 900 mg del compuesto I, la actividad de CETP es de sólo aproximadamente el 24% del valor de antes de la dosis. Por tanto, la actividad de CETP ha disminuido en aproximadamente un 76%.

35

EJEMPLO 8

En un estudio similar al descrito en el ejemplo 6, se identificó el efecto del alimento sobre la absorción de la forma activa del compuesto I en pacientes masculinos japoneses en un estudio diseñado para comparar la actividad de CETP relativa tras la administración oral de 600 mg del compuesto I con y sin alimento.

5 Los programas de administración, dosificación y toma de muestras eran acordes con los descritos en los ejemplos 1 y 6. Sin embargo, se administraron a los pacientes 600 mg (en vez de 900 mg como en el ejemplo 6) del compuesto I con y sin alimento. Se administraron a los pacientes dos comprimidos de 300 mg cada uno. Se prepararon los comprimidos tal como se describió en el ejemplo 1.

10 Se midieron las actividades de CETP relativas (calculadas como un porcentaje de la actividad de CETP inicial) y las desviaciones estándar (D.E.), y los datos resultantes se resumen en la tabla 9.

Tabla 9 – Actividad de CETP relativa

Protocolo de tratamiento	Antes de la dosis	Actividad de CETP con respecto a antes de la dosis (desviación estándar)						
		1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	Tras el estudio
Con alimentos	100 (0,0)	100,4 (1,9)	87,8 (9,2)	52,6 (13,4)	37,6 (6,6)	39,1 (8,3)	65,5 (5,7)	102,9 (7,3)
En ayunas	100 (0,0)	102,1 (3,6)	99,6 (2,1)	96,5 (3,1)	89,5 (2,0)	87,8 (4,6)	92,6 (3,0)	100,4 (2,8)

15 Se observó una clara diferencia en la actividad relativa de CETP cuando se administró el compuesto I con y sin alimento, lo que concuerda con los resultados comentados en el ejemplo 2. La inhibición de la actividad de CETP estaba mucho más marcada en el protocolo de tratamiento con alimentos en comparación con el protocolo de tratamiento en ayunas. Por ejemplo, entre 4 y 24 horas tras la dosis, hubo una disminución significativa en la actividad de CETP en el estado con alimentos frente al estado en ayunas. Específicamente, la inhibición de la actividad de CETP tras la administración del compuesto I con alimento alcanzó su pico a las 6 horas tras la administración con una actividad de CETP relativa del 37,6% con respecto al nivel inicial. En cambio, la inhibición de la actividad de CETP tras la administración del compuesto I sin alimento alcanzó su pico a las 8 horas tras la administración con una actividad de CETP relativa del 87,8% con respecto al nivel inicial. Una disminución de este tipo en la actividad de CETP relativa tras la administración del compuesto I con alimento indica un aumento de la biodisponibilidad de la forma activa del fármaco cuando se administra con alimento en comparación con la administración del fármaco sin alimento.

EJEMPLO 9

Este ejemplo ilustra el efecto de la administración del compuesto I sobre la actividad de CETP y los niveles de lípidos en individuos sanos.

30 Se aleatorizaron 200 voluntarios (hombres y mujeres) para recibir placebo o para recibir 300 mg (dosis baja), 600 mg (dosis media) o 900 mg (dosis alta) del compuesto I al día durante 4 semanas. Cada paciente tomó tres comprimidos después del desayuno cada día durante 4 semanas. Los pacientes o bien tomaron tres comprimidos de placebo (placebo); un comprimido de 300 mg y dos comprimidos de placebo (dosis baja); dos comprimidos de 300 mg y un comprimido de placebo (dosis media); o tres comprimidos de 300 mg (dosis alta). La preparación de los comprimidos fue tal como se describió en el ejemplo 1.

35 El periodo de pruebas consistió en (a) un periodo de rodaje de 4 semanas, seguido por (b) 4 semanas de tratamiento y (c) 4 semanas de monitorización. Se extrajeron muestras de sangre tras un ayuno durante la noche. Para ensayos de actividad de CETP, se extrajo sangre antes de la ingestión del compuesto I y durante y después del tratamiento. Se determinó el HDL-C con un reactivo de precipitación de heparina-MnCl₂ y se calculó el LDL-C mediante la fórmula de Friedewald (véase, de Grooth *et al.*, citado anteriormente). Se midió la actividad de CETP tal como se describió en el ejemplo 5.

40 La tabla 10 describe los valores de las propiedades sometidas a ensayo ((media) ± desviación estándar) en el nivel inicial (es decir, antes de la administración del compuesto I). La tabla 11 describe los cambios absolutos en las propiedades sometidas a ensayo después de 4 semanas de tratamiento. Se proporcionan a continuación los puntos de datos para cambios absolutos desde el nivel inicial (es decir, antes de la administración del compuesto I) en la actividad de CETP, el colesterol total (CT), HDL-C, LDL-C y la razón colesterol total/HDL-C (CT/HDL-C). Se realizó el análisis ajustando un modelo de ANOVA con efectos de tratamiento separados para los cuatro grupos (es decir, placebo, 300 mg, 600 mg o 900 mg del compuesto I).

Tabla 10 - Características de nivel inicial

Propiedad sometida a ensayo	Protocolo de tratamiento			
	Placebo (n= 50)	300 mg (n=48)	600 mg (n=48)	900 mg (n=52)
Actividad de CETP (% del control)	92,0 ± 23,9	90,0 ± 18,6	89,9 ± 17,7	95,2 ± 19,4
CT (mmol/l)	5,6 ± 1,1	5,9 ± 1,0	5,7 ± 1,0	5,9 ± 0,9
HDL-C (mmol/l)	1,16 ± 0,23	1,16 ± 0,20	1,21 ± 0,25	1,16 ± 0,24
LDL-C (mmol/l)	3,8 ± 1,0	4,1 ± 0,9	3,7 ± 0,9	3,9 ± 0,9
Razón CT/HDL-C	5,0 ± 1,4	5,3 ± 1,4	4,9 ± 1,3	5,3 ± 1,4

Tabla 11 – Cambios absolutos en las propiedades sometidas a ensayo según una dosis de 2-metilpropanotioato de S-[2-([[1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil]amino)fenilo] después de 4 semanas de tratamiento

Propiedad sometida a ensayo	Protocolo de tratamiento			
	Placebo (n=50)	300 mg (n=48)	600 mg (n=47)	900 mg (n=52)
Actividad de CETP (% del control)	0,9 ± 13,2	-15,4 ± 11,9 [†]	-29,6 ± 19,5 [‡]	-37,2 ± 17,6 [‡]
CT (mmol/l)	0,0 ± 0,5	-0,1 ± 0,5	0,0 ± 0,6	0,0 ± 0,6
HDL-C (mmol/l)	0,04 ± 0,15	0,18 ± 0,15 [†]	0,3 ± 0,22 [‡]	0,40 ± 0,29 [‡]
LDL-C (mmol/l)	-0,1 ± 0,5	-0,2 ± 0,5	-0,2 ± 0,6	-0,3 ± 0,6*
razón CT/HDL-C	-0,2 ± 0,6	-0,7 ± 0,8 [†]	-0,9 ± 0,8 [‡]	-1,2 ± 0,7 [‡]

* P ≤ 0,01; [†] P ≤ 0,001; [‡] P ≤ 0,0001 (cada grupo frente a placebo)

Tal como se demuestra mediante los datos en la tablas 10 y 11, una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de CETP puede lograr un aumento en los niveles de HDL-C de aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15% y aproximadamente el 20% a niveles de dosis de 300 mg, 600 mg y 900 mg del compuesto I, respectivamente, tras el tratamiento diario durante 4 semanas. Por ejemplo, los niveles de HDL-C aumentaron en aproximadamente un 15%, aproximadamente un 26% y aproximadamente un 34% con respecto a los niveles iniciales de los grupos de tratamiento de 300 mg, 600 mg y 900 mg, respectivamente.

Las tablas 10 y 11 también ilustran que la razón CT/HDL-C puede disminuir en aproximadamente un 5%, aproximadamente un 10% y aproximadamente un 15% a niveles de dosis de 300 mg, 600 mg y 900 mg del compuesto I, respectivamente, tras el tratamiento diario durante 4 semanas. Por ejemplo, las razones CT/HDL-C disminuyeron en aproximadamente un 13%, aproximadamente un 18% y aproximadamente un 23% con respecto a los niveles iniciales de los grupos de tratamiento de 300 mg, 600 mg y 900 mg, respectivamente.

Los datos en las tablas 10 y 11 también demuestran que una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de CETP puede lograr una disminución en la actividad de CETP de al menos aproximadamente un 10%, aproximadamente un 25% y aproximadamente un 35% con respecto a niveles antes de la dosis a unos niveles de dosis de 300 mg, 600 mg o 900 mg del inhibidor de CETP (por ejemplo, el compuesto I), respectivamente, tras la administración diaria del inhibidor de CETP con alimento durante 4 semanas. Por ejemplo, la actividad de CETP disminuyó en aproximadamente un 17%, aproximadamente un 33% y aproximadamente un 39% con respecto a niveles iniciales de los grupos de tratamiento de 300 mg, 600 mg y 900 mg, respectivamente.

EJEMPLO 10

El siguiente ejemplo ilustra el método de fabricación de la formulación que comprende 300 mg del compuesto I descrita en el ejemplo 1.

En la etapa 1, se pulverizó el compuesto I mediante molino de chorro. Se sometió a prueba una distribución de tamaño de partículas inferior a aproximadamente 10 μm (por ejemplo, aproximadamente 5 μm) del compuesto I pulverizado mediante el uso de un control durante el procedimiento.

En la etapa 2, se mezcló el compuesto I pulverizado con crospovidona mediante una mezcladora de tambor, dando como resultado un polvo mezclado.

En la etapa 3, se hizo pasar el polvo mezclado de la etapa 2 a través de un tamiz n.º 12 aproximadamente tres veces.

En la etapa 4, se mezcló previamente el polvo mezclado, tamizado de la etapa 3 mediante una granuladora en húmedo.

En la etapa 5, se disolvió hidroxipropilmetilcelulosa 2910 en agua purificada usando una mezcladora de hélices.

5 En la etapa 6, se granuló el polvo mezclado de la etapa 4 usando la disolución de la etapa 5 como aglutinante en la granuladora en húmedo. Esta etapa produjo lotes de material granulado.

En la etapa 7, se transfirieron dos de los cuatro lotes del material granulado de la etapa 6 a una secadora de lecho fluidizado y se secó. Se repitió el procedimiento para los dos lotes restantes.

En la etapa 8, se hizo pasar el material granulado de la etapa 7 a través de un tamiz n.º 22. Se sometieron a prueba el contenido en humedad y la distribución de tamaño de partícula mediante un control durante el procedimiento.

10 En la etapa 9, se mezcló todo el material granulado secado de la etapa 8 mediante una mezcladora de tambor.

En la etapa 10, se mezcló el material granulado de la etapa 9 con hidroxipropilcelulosa de baja sustitución mediante una mezcladora de tambor produciendo material granulado mezclado.

15 En la etapa 11, se mezcló el material granulado mezclado de la etapa 10 con talco y estearato de magnesio mediante una mezcladora de tambor. Se sometieron a prueba la uniformidad del contenido, el volumen específico y el ángulo de reposo mediante un control durante el procedimiento.

En la etapa 12, se sometió a compresión el material granulado mezclado mediante una máquina de preparación de comprimidos. Se sometieron a ensayo la uniformidad del contenido, la dureza, el grosor y la friabilidad del comprimido. Adicionalmente, se realizaron pruebas de variación de la disolución y el peso.

20 Este ejemplo demuestra que una formulación que comprende 300 mg del compuesto I, hidroxipropilmetilcelulosa 2910, talco, estearato de magnesio, crospovidona e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (tal como se describió en el ejemplo 1) pueden conformarse para dar una forma farmacéutica oral.

25 Debe interpretarse que el uso de los términos “un” y “una” y “el/la” y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Las expresiones “que comprende(n)”, “que tiene(n)”, “que incluye(n)” y “que contiene(n)” deben interpretarse como expresiones de extremos abiertos (es decir, que significan “incluyendo, pero sin limitarse a,”) a menos que se indique lo contrario. La mención de intervalos de valores en el presente documento pretende simplemente servir como método de abreviatura de la referencia individual a cada valor separado que se encuentra dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se
30 incorpora en la memoria descriptiva como si se mencionase individualmente en el presente documento. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o de lo contrario se contradiga claramente en el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, “tal como”) proporcionados en el presente documento, pretenden simplemente esclarecer mejor la invención.

35

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende el inhibidor de proteína de transferencia de ésteres de colesterilo 2-metilpropanoato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil)amino]fenilo] y crosprovidona.
- 5 2. Composición según la reivindicación 4, en la que el inhibidor de proteína de transferencia de ésteres de colesterol y la crosprovidona están en una razón en peso de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 9:1.
3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que el 2-metilpropanoato de S-[2-([1-(2-etilbutil) ciclohexil] carbonil)amino]fenilo] es sustancialmente cristalino.
4. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno cardiovascular.
- 10 5. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que el trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, angina, isquemia, isquemia cardiaca, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión y complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia.
- 15 6. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que el trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aterosclerosis, hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperlipidoproteinemia, enfermedad vascular periférica, angina, isquemia e infarto de miocardio.
- 20 7. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que una concentración máxima del inhibidor de proteína de transferencia de ésteres de colesterilo, o forma activa del mismo, en el torrente sanguíneo de un mamífero es al menos de aproximadamente 0,35 $\mu\text{g/ml}$ tras el tratamiento con respecto a antes del tratamiento cuando se administra el inhibidor de proteína de transferencia de ésteres de colesterilo a una dosis diaria de 600 mg con alimento.
- 25 8. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que una concentración máxima del inhibidor de proteína de transferencia de ésteres de colesterilo, o forma activa del mismo, en el torrente sanguíneo de un mamífero es al menos de aproximadamente 0,8 $\mu\text{g/ml}$ tras el tratamiento con respecto a antes del tratamiento cuando se administra el inhibidor de proteína de transferencia de ésteres de colesterilo a una dosis diaria de 900 mg con alimento.
- 30 9. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que un área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo $\text{AUC}_{0-\infty}$ del inhibidor de proteína de transferencia de ésteres de colesterilo, o forma activa del mismo, en el torrente sanguíneo de un mamífero es al menos de aproximadamente 3,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ tras el tratamiento con respecto a antes del tratamiento cuando se administra el inhibidor de proteína de transferencia de ésteres de colesterilo a una dosis diaria de 600 mg con alimento.
- 35 10. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que un área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo $\text{AUC}_{0-\infty}$ del inhibidor de proteína de transferencia de ésteres de colesterilo, o forma activa del mismo, en el torrente sanguíneo de un mamífero es al menos de aproximadamente 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ tras el tratamiento con respecto a antes del tratamiento cuando se administra el inhibidor de proteína de transferencia de ésteres de colesterilo a una dosis diaria de 900 mg con alimento.
- 40 11. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que se inhibe la actividad de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo en el torrente sanguíneo de un mamífero tras el tratamiento en al menos aproximadamente un 25% con respecto a la actividad de CETP antes del tratamiento cuando se administra el inhibidor de proteína de transferencia de ésteres de colesterilo a una dosis diaria de 600 mg con alimento.
- 45 12. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que se inhibe la actividad de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo en el torrente sanguíneo de un mamífero tras el tratamiento en al menos aproximadamente un 35% con respecto a la actividad de CETP antes del tratamiento cuando se administra el inhibidor de proteína de transferencia de ésteres de colesterol a una dosis diaria de 900 mg con alimento.

FIG. 1

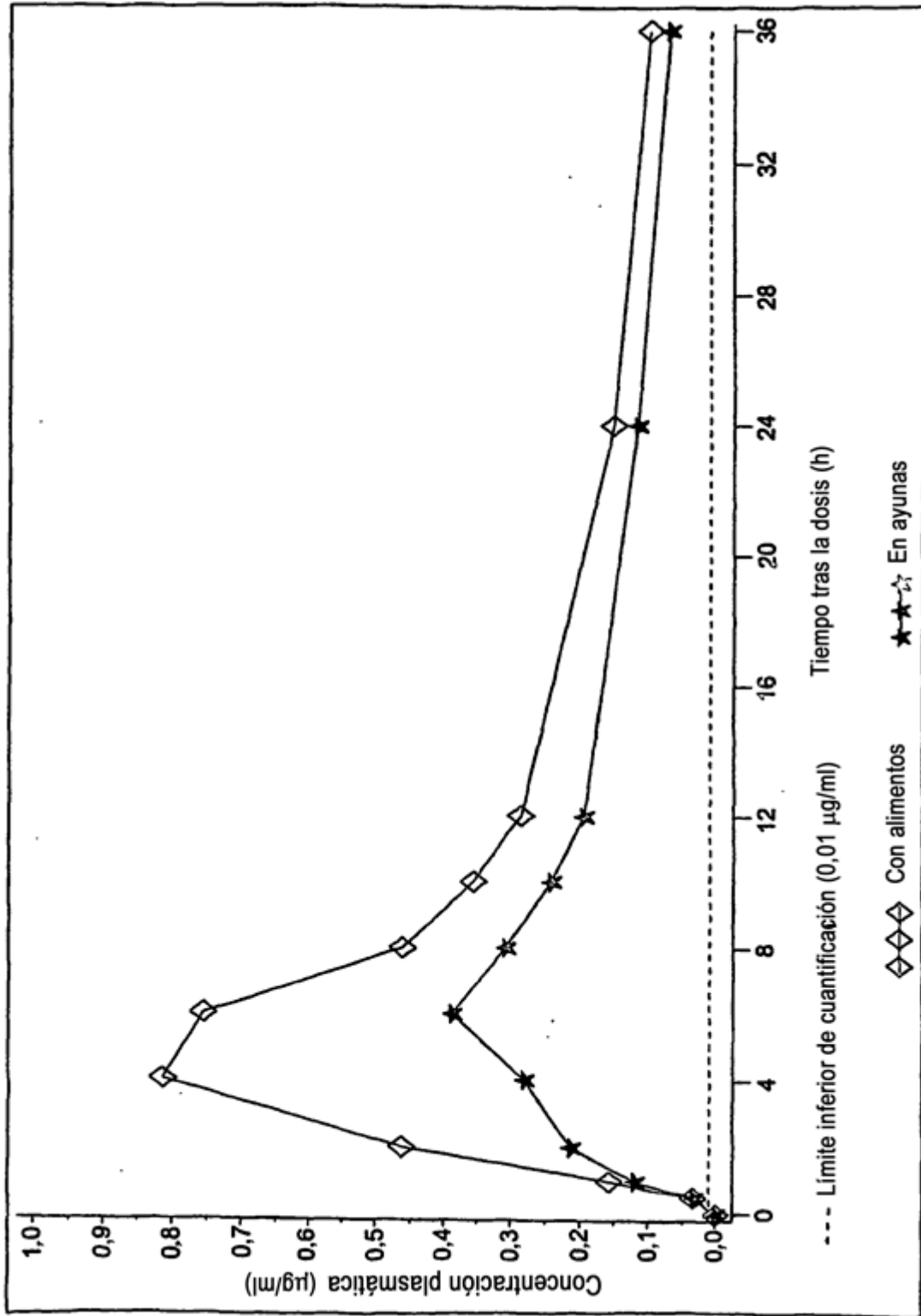


FIG. 2

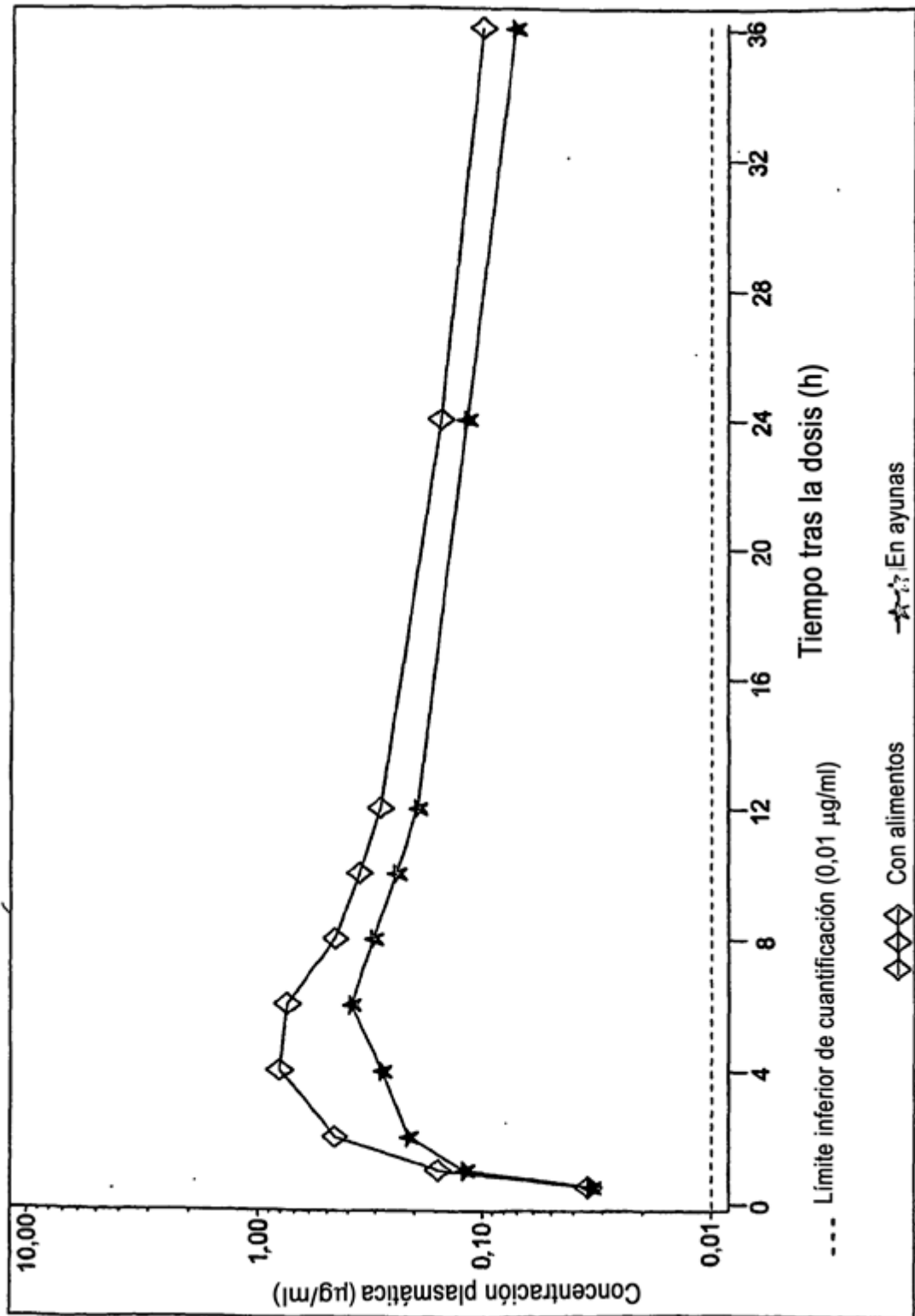


FIG. 3

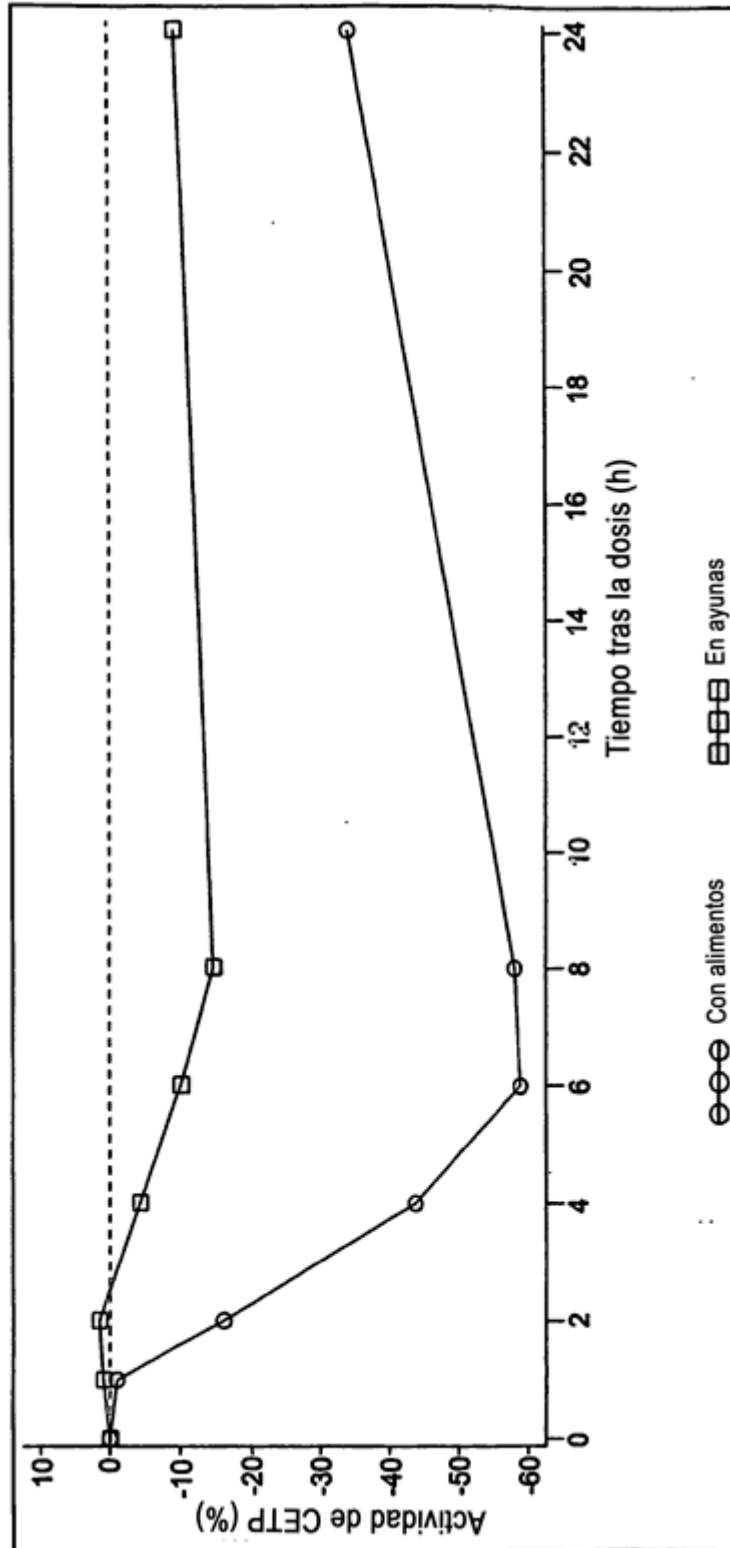


FIG. 4

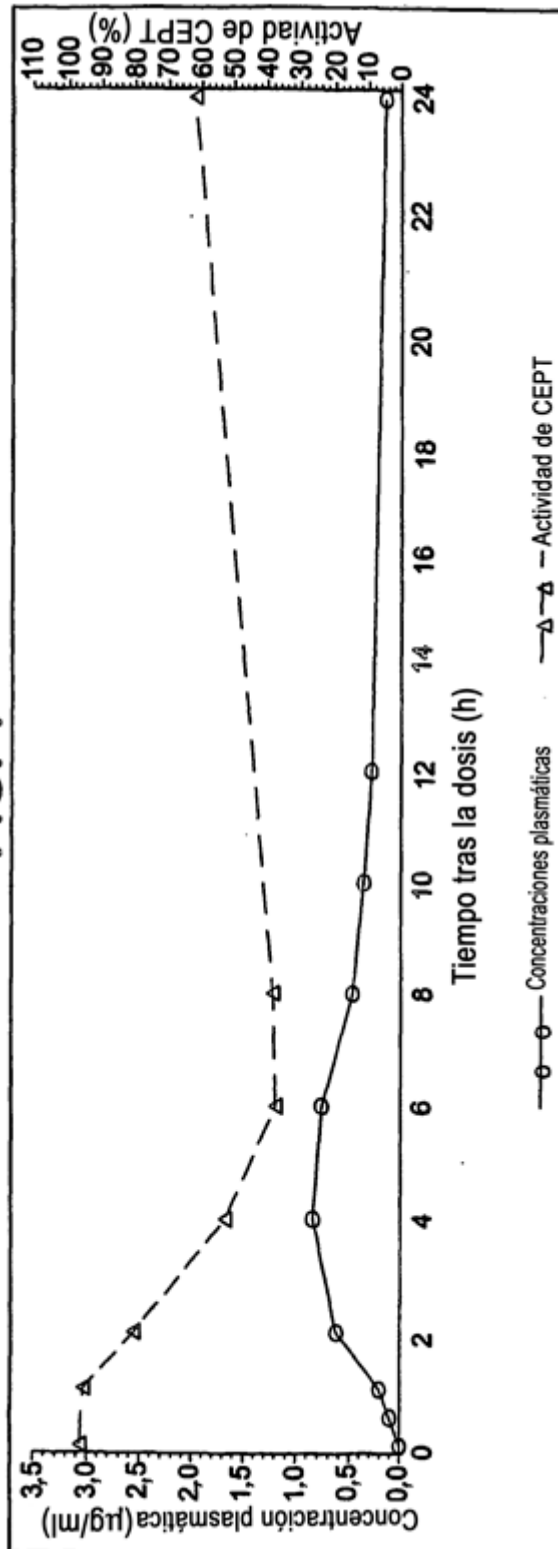


FIG. 5

