



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

(21) PI 0719183-9 A2



(22) Data de Depósito: 15/10/2007
(43) Data da Publicação: 03/06/2014
(RPI 2265)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/48
A61K 9/52

(54) Título: TRATAMENTO COM ANTIARRÍTMICOS E ÁCIDOS GRAXOS DE ÔMEGA-3 E UM PRODUTO DE COMBINAÇÃO DESTES **(57) Resumo:**

(30) Prioridade Unionista: 13/10/2006 US 60/851.294

(73) Titular(es): Reliant Pharmaceuticals, INC.

(72) Inventor(es): Abdel A. Fawzy, George Bobotas, Ihor Terleckyj, Roelof M. L. Rongen

(74) Procurador(es): Alexandre Ferreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007021963 de 15/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/063323de 29/05/2008

“TRATAMENTO COM ANTIARRÍTMICOS E ÁCIDOS GRAXOS DE ÔMEGA-3 E UM PRODUTO DE COMBINAÇÃO DESTES”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a um método que utiliza uma única administração ou
5 uma dosagem de unidade de uma combinação de um ou mais agentes antiarrítmicos e mis-
turas de ácidos graxos de ômega-3 que incluem ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido
docosaexaenóico (DHA), preferivelmente ácidos graxos de ômega-3 LOVAZA™, para o tra-
tamento de pacientes com um ou mais dos seguintes: hipertrigliceridemia, hipercolesterole-
mia, doença cardíaca coronária (CHD), parada cardíaca, arritmias cardíacas, fibrilação atrial,
10 fibrilação atrial paroxística, demência isquêmica, distúrbios relacionados com a coagulação,
nefropatia, distúrbios cognitivos, doenças inflamatórias, síndrome metabólica, doença vascu-
lar, doença aterosclerótica e condições relacionadas, dislipidemia e condições relacionadas,
doença renal, colesterol total elevado (total-C), colesterol de lipoproteína de baixa densidade
elevada (LDL-C), apolipoproteína elevada (Apo B), colesterol de lipoproteína de alta densi-
15 dade baixa (HDL-C), tumores benignos e malignos associados ao colesterol, o tratamento
e/ou prevenção e/ou redução de eventos cardíacos e/ou de eventos cardiovasculares e/ou
de eventos vasculares e/ou sintomas, e a redução de níveis de colesterol e triglicérido,
e/ou qualquer outra condição que se beneficie do tratamento com tais combinações. A pre-
sente invenção também se refere a um produto de combinação de administração único de
20 um ou mais agentes antiarrítmicos e misturas de ácidos graxos de ômega-3 que incluem
ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosaexaenóico (DHA), preferivelmente ácidos de
ômega-3 LOVAZA™.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Em humanos, colesterol e triglicéridos fazem parte de complexos de lipoproteína
25 na corrente sangüínea, e podem ser separados por ultracentrifugação em frações de lipo-
proteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de densidade intermediária (IDL), lipoproteína
de baixo densidade (LDL) e lipoproteína de densidade muito baixo (VLDL). O colesterol e
triglicéridos são sintetizados no fígado, incorporados em VLDL, e liberados no plasma. Os
níveis altos de colesterol total (total-C), LDL-C, e apolipoproteína B (um complexo de mem-
30 brana para LDL-C) promovem aterosclerose humana e níveis diminuídos de HDL-C e seu
complexo de transporte, apolipoproteína A, que estão associados com o processo de doen-
ça de aterosclerose. Além disso, morbidez e mortalidade cardiovascular em humanos po-
dem variar diretamente com o nível de total-C e LDL-C e inversamente com o nível de HDL-
C. Um estado de dislipidemia, ou anormalidade de lipídio, predispõe os humanos à ocorrên-
35 cia de eventos patofisiológicos que podem resultar em distúrbios elétricos agudos ou crôni-
cas do sistema cardíaco, tais como arritmias. Além disso, uma vez uma arritmia tenha ocor-
rido, o estado dislipidêmico se deixado sem tratar continuará a predispor os pacientes a um

risco aumentado para eventos subseqüentes.

Os agentes antiarrítmicos são um grupo farmacêuticos são usados para tratar arritmias cardíacas, tais como, por exemplo, fibrilação atrial, agitação atrial, taquicardia, bradicardia, fibrilação ventricular, arritmias ventriculares, e batimentos prematuros.

5 Há cinco classes principais de agentes antiarrítmicos:

Os agentes antiarrítmicos de classe I são bloqueadores de canal de sódio os quais acreditam-se agir bloqueando ou modulando atividade de canal de Na⁺, que geralmente é dividida em três subclasse. A classe Ia pode incluir, por exemplo, quinidina (por exemplo, QUINIDEX®), procainamida (por exemplo, PRONESTYL®), e disopiramida (por exemplo, NORPACE®). A classe Ib pode incluir, por exemplo,

lidocaína (por exemplo, XYLOCAINE®), mexiletina (por exemplo, MEXITIL®), tocainida (por exemplo, TONOCARD®), e fenitoína. A classe Ic pode incluir, por exemplo, encainida (por exemplo, ENKAID®), flecainida (por exemplo, TABOCOR®), moricizina e propafenona (por exemplo, Rhythmol®);

15 Os agentes antiarrítmicos de classe II são beta bloqueadores os quais se acreditam agir como agentes do sistema nervoso anti-simpáticos, isto é, para inibir a transmissão de sinais nervosos ao coração, e podem incluir, por exemplo, esmolol (por exemplo, BREVIBLOC®), propranolol (por exemplo, INDERAL®), acebutolol (por exemplo, SECTRAL®), sotalol (por exemplo, BETAPACE®), e metoprolol (por exemplo, TOPROL-XL® ou LOPRESSOR®);

Os agentes antiarrítmicos de classe III são bloqueadores de canal de potássio e podem incluir, por exemplo, amiodarona (por exemplo, CORDARONE®), azimilida, bretílio, clofilio, dofetilida, tedisamil, ibutilida, sematilida, dronaderona, RSD-1235, e sotalol (por exemplo, BETAPACE®);

25 Os agentes antiarrítmicos de classe IV são bloqueadores de canal de cálcio lento e podem incluir, por exemplo, verapamil (por exemplo, CALAN® ou ISOPTIN®), mibefradil (por exemplo, POSICOR®) e diltiazem (por exemplo, CARDIZEM®); e

Os agentes antiarrítmicos de classe V trabalham através de outros mecanismos ou mecanismos desconhecidos e podem incluir, por exemplo, adenosina (por exemplo, ADENOCARD®) e digoxina (por exemplo, LANOXIN®).

30 Outros agentes antiarrítmicos incluem GYKI-16638, CPU-86017, EGIS - 7229, KCB-328, L-768673, RWJ-28810, NIP-151, NS-1643, KB-R7943, ATI - 2001, AL-275, Cardiositem, KMUP-880708, SLV-316, TY-10835, AZD-1305, CLN-93, PQ-1006, SAR-114646, S-2646, XEN-501, CVT-3619, TRC-30X, AVE-1231, DL-017, PJ-875, pirmenol, moracizina, pilsicainida, *nifekalant*, dexsotalol, landiolol, nifedipina, ATI-2042, AVE-0118, nibentan, estobadina, YM-758, SSR-149744, rotigaptida, tedisamil, e tecadenosona.

Deveria ser notado que alguns agentes antiarrítmicos podem trabalhar por um ou

mais mecanismo e, então, serem caracterizados como pertencendo a mais de uma classe.

Os óleos marinhos, também geralmente chamados óleos de peixe, são uma fonte boa de dois ácidos graxos de ômega-3, ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosaenóico (DHA), que foram constatados regular o metabolismo de lipídio. Descobriu-se que os ácidos graxos de ômega-3 têm efeitos benéficos nos fatores de risco para doenças cardiovasculares, e um efeito especialmente bom em hipertensão moderada, hipertrigliceridemia e na atividade de complexo de fosfolípido de fator VII de coagulação. Os ácidos graxos de ômega-3 aumentam o colesterol HDL no soro, reduzem os triglicerídeos no soro, alteram o padrão de tamanho de partícula de colesterol LDL no soro, abaixam a pressão sanguínea sistólica e diastólica e a frequência de pulso, e reduz a atividade do complexo de fosfolípido de fator VII de coagulação de sangue. Além disso, os ácidos graxos de ômega-3 são bem tolerados sem dar origem a qualquer efeito colateral severo.

Uma forma de ácido graxo de ômega-3 é um concentrado de ômega-3, ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa, de óleo de peixe que contém DHA e EPA e foi vendida sob a marca registrada OMACOR®, e é agora conhecida pelo nome LOVAZA™. Uma tal forma de ácido graxo de ômega-3 é descrita, por exemplo, pelas Patentes U.S. Nos. 5.502.077, 5.656.667 e 5.698.594 cada das quais estão aqui incorporadas por referência em sua totalidade.

O Pedido Internacional PCT/IE99/00031 descreve uma composição farmacêutica pré-concentrada auto-emulsificante capaz de formar uma microemulsão ou emulsão de óleo em água em diluição com uma solução aquosa. A composição reivindicada contém: uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente terapêutico pobremente solúvel em água; uma quantidade farmacêuticamente efetiva de um componente de óleo de HLB baixo; e um sistema tensoativo que consiste em pelo menos um tensoativo que tem um HLB de cerca de 10 a 20. O agente terapêutico pode incluir ciclosporina, nifedipina ou indometacina e o componente de óleo de HLB baixo pode incluir EPA ou DHA. Os agentes antiarrítmicos não são descritos como um agente terapêutico potencial.

A Publicação de Pedido de Patente U.S. No. 2006/0034815, que está aqui incorporada por referência em sua totalidade descrevem uma composição farmacêutica que compreende um óleo de ômega-3 e um ou mais sais de uma estatina, em que pelo menos cerca de 80 por cento da estatina em peso estão presentes como partículas sólidas em suspensão heterogênea. Em outra modalidade, a publicação fornece uma composição farmacêutica que compreende um óleo de ômega-3 e um ou mais sais de uma estatina, em que até 15 por cento da quantidade de estatina em peso está na solução ao mesmo tempo em que a quantidade de estatina restante está presente na suspensão heterogênea. Os agentes antiarrítmicos não estão descritos entre a lista de agentes ativos potenciais, isto é, estatinas.

Gillis e outros investigaram os efeitos de gordura dietética nos farmacodinâmicos de

propafenona em corações de coelho isolados, perfundidos. Gillis e outros, *Circulation*, 85(4): 1501 -1509 (1992). Este estudo demonstrou que o conteúdo de ácido graxo de ômega-3 foi mais alto no grupo de óleo de peixe e que alterações no tempo de condução ventricular no grupo de óleo de peixe foram intermediárias entre os grupos de óleo de açafrão e banha de porco durante administração de propafenona.

Estudos prévios mostraram que os efeitos tóxicos de amiodarona podem ser abaixados usando ácidos graxos. Por exemplo, foi mostrado que pré-tratamento de EPA seguido por co-tratamento com EPA e amiodarona protege contra dano de célula induzido por amiodarona. Futamura, J., *Pharmacol.*, 69: 335- 341 (1995). Similarmente, o dano de célula induzido por amiodarona também pode ser reduzido através de pré-tratamento com DHA seguido por co-tratamento com DHA e amiodarona. Futamura, J., *Toxicol. Sci.*, 21 : 253-267 (1996).

Kang e outros mostraram que a administração de fármacos antiarrítmicos de classe I, tais como mexilitina, pode resultar na supra-regulação de expressão de canal de Na⁺ cardíaca. Entretanto, a suplementação de EPA, ou tratamento de combinação de EPA e mexilitina, foi mostrado reduzir aumentos induzidos por mexilitina em expressão de canal de sódio cardíaca. Kang e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci. Pharmacol.*, 94: 2724-2728 (1997).

Finalmente, a capacidade de ácidos graxos de ômega-3 de prevenir arritmias cardíacas letais foi mostrada ser semelhante àquela produzida pela lidocaína de fármaco antiarrítmico de classe I. Kang e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci. Physiol.*, 91 : 9886-9890 (1994). Também veja, Dhein e outros, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 371 :202-211 (2005), que descrevem efeitos antiarrítmico e eletrofisiológicos do tipo de classe I e do tipo de classe III de ácidos graxos de ômega-3. A administração de um ou mais agentes antiarrítmicos e ácidos graxos de ômega-3 não é descrita.

A técnica anterior não descreve o tratamento combinado com um ou mais agentes antiarrítmicos e ácidos graxos de ômega-3, preferivelmente ácidos graxos de ômega-3 LOVAZA™, como descrito na presente invenção. Além disso, a técnica anterior não descreve uma administração única ou uma dosagem de unidade de uma combinação de um ou mais agentes antiarrítmicos e ácidos graxos de ômega-3, preferivelmente ácidos graxos de ômega-3 LOVAZA™, que permitem um tratamento farmacêutico mais eficiente e novo para um ou mais dentre hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, doença cardíaca coronária (CHD), parada cardíaca, arritmias cardíacas, fibrilação atrial, fibrilação atrial paroxística, demência isquêmica, distúrbios relacionados com a coagulação, nefropatia, distúrbios cognitivos, doenças inflamatórias, síndrome metabólica, doença vascular, doença aterosclerótica e condições relacionadas, dislipidemia e condições relacionadas, doença renal, colesterol total elevado (total-C), colesterol de lipoproteína de baixa densidade elevada (LDL-C), apolipoproteína elevada (Apo B), colesterol de lipoproteína de alta densidade baixa (HDL-C),

tumores benignos e malignos associados ao colesterol, o tratamento e/ou prevenção e/ou redução de eventos cardíacos e/ou de eventos cardiovasculares e/ou de eventos vasculares e/ou de sintomas, e a redução de níveis de colesterol e triglicérido, e/ou qualquer outra condição que se beneficie do tratamento com tais combinações.

5 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Há uma necessidade não atendida na técnica para um produto de combinação de um ou mais agentes antiarrítmicos e ácidos graxos de ômega-3. Em particular, há uma necessidade não atendida na técnica para um produto de combinação que fornece uma administração única de ácidos graxos de ômega-3 (por exemplo, os ácidos ômega-3LOVAZA™) e um ou mais agentes antiarrítmicos, por exemplo, em uma dosagem de unidade para fornecer propriedades terapêuticas específicas.

Também há uma necessidade não atendida na técnica para um método de administração de uma administração única ou produto de dosagem de unidade. Além disso, há uma necessidade não atendida na técnica para uma administração única ou produto de dosagem de unidade com um ou mais agentes antiarrítmicos e ácidos graxos de ômega-3 (por exemplo, os ácidos de ômega-3 LOVAZA™), em que o um ou mais agentes antiarrítmicos são combinados com os ácidos graxos de ômega-3 para fornecer propriedades terapêuticas específicas.

A presente invenção atende as necessidades não atendidas da técnica, como também outras, fornecendo uma co-administração ou uma administração de uma dosagem de unidade de um ou mais agentes antiarrítmicos e ácidos graxos de ômega-3 que podem fornecer um tratamento farmacêutico efetivo de um ou mais dos seguintes: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, doença cardíaca coronária (CHD), parada cardíaca, arritmias cardíacas, fibrilação atrial, fibrilação atrial paroxística, demência isquêmica, distúrbios relacionados com a coagulação, nefropatia, distúrbios cognitivos, doenças inflamatórias, síndrome metabólica, doença vascular, doença aterosclerótica e condições relacionadas, dislipidemia e condições relacionadas, doença renal, colesterol total elevado (total-C), colesterol de lipoproteína de baixa densidade elevada (LDL-C), apolipoproteína elevada (Apo B), colesterol de lipoproteína de alta densidade baixa (HDL-C)1 tumores benignos e malignos associados ao colesterol, o tratamento e/ou prevenção e/ou redução de eventos cardíacos e/ou de eventos cardiovasculares e/ou de eventos vasculares e/ou de sintomas, e a redução de níveis de colesterol e triglicérido, e/ou qualquer outra condição que se beneficie do tratamento com tais combinações.

Algumas modalidades da presente invenção fornecem um método para utilizar uma combinação de um ou mais agentes antiarrítmicos e ácidos graxos de ômega-3 no tratamento de um ou mais dos seguintes: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, doença cardíaca coronária (CHD), parada cardíaca, arritmias cardíacas, fibrilação atrial, fibrilação atrial paro-

xística, demência isquêmica, distúrbios relacionados com a coagulação, nefropatia, distúrbios cognitivos, doenças inflamatórias, síndrome metabólica, doença vascular, doença aterosclerótica e condições relacionadas, dislipidemia e condições relacionadas, doença renal, colesterol total elevado (total-C), colesterol de lipoproteína de baixa densidade elevada (LDL-C), apolipoproteína elevada (Apo B), colesterol de lipoproteína de alta densidade baixa (HDL-C), tumores benignos e malignos associados ao colesterol, o tratamento e/ou prevenção e/ou redução de eventos cardíacos e/ou de eventos cardiovasculares e/ou de eventos vasculares e/ou de sintomas, e a redução de níveis de colesterol e triglicerídeo, e/ou qualquer outra condição que se beneficie do tratamento com tais combinações.

10 Outras modalidades da presente invenção estão voltadas a um produto de combinação, por exemplo, uma dosagem de unidade, compreendendo um ou mais agentes antiarrítmicos e ácidos graxos de ômega-3. Em um aspecto da modalidade, o produto de combinação é usado no tratamento de um ou mais dos seguintes: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, doença cardíaca coronária (CHD), parada cardíaca, arritmias cardíacas, fibrilação atrial, fibrilação atrial paroxística, demência isquêmica, distúrbios relacionados com a coagulação, nefropatia, distúrbios cognitivos, doenças inflamatórias, síndrome metabólica, doença vascular, doença aterosclerótica e condições relacionadas, dislipidemia e condições relacionadas, doença renal, colesterol total elevado (total-C), colesterol de lipoproteína de baixa densidade elevada (LDL-C), apolipoproteína elevada (Apo B), colesterol de lipoproteína de alta densidade baixa (HDL-C), tumores benignos e malignos associados ao colesterol, o tratamento e/ou prevenção e/ou redução de eventos cardíacos e/ou de eventos cardiovasculares e/ou de eventos vasculares e/ou de sintomas, e a redução de níveis de colesterol e triglicerídeo, e/ou qualquer outra condição que se beneficie do tratamento com tais combinações.

25 Contudo outras modalidades da presente invenção são métodos para o tratamento de um ou mais dos seguintes: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, doença cardíaca coronária (CHD), parada cardíaca, arritmias cardíacas, fibrilação atrial, fibrilação atrial paroxística, demência isquêmica, distúrbios relacionados com a coagulação, nefropatia, distúrbios cognitivos, doenças inflamatórias, síndrome metabólica, doença vascular, doença aterosclerótica e condições relacionadas, dislipidemia e condições relacionadas, doença renal, colesterol total elevado (total-C), colesterol de lipoproteína de baixa densidade elevada (LDL-C), apolipoproteína elevada (Apo B), colesterol de lipoproteína de alta densidade baixa (HDL-C), tumores benignos e malignos associados ao colesterol, o tratamento e/ou prevenção e/ou redução de eventos cardíacos e/ou de eventos cardiovasculares e/ou de eventos vasculares e/ou de sintomas, e a redução de níveis de colesterol e triglicerídeo, e/ou qualquer outra condição que se beneficie do tratamento com tais combinações, compreendendo
30 uma administração combinada de um ou mais agentes antiarrítmicos e ácidos graxos de
35

ômega-3, preferivelmente, o produto específico ácidos de ômega-3 LOVAZA™.

Outras características e vantagens da presente invenção se tornarão evidentes para aqueles versados na técnica no exame dos seguintes ou ao aprender por prática da invenção.

5 DESCRIÇÃO DAS MODALIDADES PREFERIDAS

A presente invenção está voltada à utilização de um ou mais agentes antiarrítmicos e ácidos graxos de ômega-3, preferivelmente ácidos graxos de ômega-3 LOVAZA™, para o tratamento de um ou mais dos seguintes: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, doença cardíaca coronária (CHD), parada cardíaca, arritmias cardíacas, fibrilação atrial, fibrilação atrial paroxística, demência isquêmica, distúrbios relacionados com a coagulação, nefropatia, distúrbios cognitivos, doenças inflamatórias, síndrome metabólica, doença vascular, doença aterosclerótica e condições relacionadas, dislipidemia e condições relacionadas, doença renal, colesterol total elevado (total-C), colesterol de lipoproteína de baixa densidade elevada (LDL-C), apolipoproteína elevada (Apo B), colesterol de lipoproteína de alta densidade baixa (HDL-C), tumores benignos e malignos associados ao colesterol, o tratamento e/ou prevenção e/ou redução de eventos cardíacos e/ou de eventos cardiovasculares e/ou de eventos vasculares e/ou de sintomas, e a redução de níveis de colesterol e triglicerídeo, e/ou qualquer outra condição que se beneficie do tratamento com tais combinações, e um produto de combinação ou dosagem de unidade que compreendem um ou mais agentes antiarrítmicos e um ou mais ácidos graxos de ômega-3.

Em algumas modalidades, esta invenção fornece um novo produto de combinação para o tratamento de um ou mais dos seguintes: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, doença cardíaca coronária (CHD), parada cardíaca, arritmias cardíacas, fibrilação atrial, fibrilação atrial paroxística, demência isquêmica, distúrbios relacionados com a coagulação, nefropatia, distúrbios cognitivos, doenças inflamatórias, síndrome metabólica, doença vascular, doença aterosclerótica e condições relacionadas, dislipidemia e condições relacionadas, doença renal, colesterol total elevado (total-C), colesterol de lipoproteína de baixa densidade elevada (LDL-C), apolipoproteína elevada (Apo B), colesterol de lipoproteína de alta densidade baixa (HDL-C), tumores benignos e malignos associados ao colesterol, o tratamento e/ou prevenção e/ou redução de eventos cardíacos e/ou de eventos cardiovasculares e/ou de eventos vasculares e/ou de sintomas, e a redução de níveis de colesterol e triglicerídeo, e/ou qualquer outra condição que se beneficie do tratamento com tais combinações, compreendendo a administração do produto de combinação a um paciente. Em uma modalidade preferida, a administração compreende ácidos graxos de ômega-3, preferivelmente na forma dos LOVAZA™ ácidos de ômega-3, e um ou mais agentes antiarrítmicos, em que os ácidos de ômega-3 LOVAZA™ são administrados simultâneo a administração do um ou mais agentes antiarrítmicos.

Em outras modalidades preferidas, a administração compreende ácidos graxos de ômega-3, preferivelmente na forma dos ácidos de ômega-3 LOVAZA™, e um ou mais agentes antiarrítmicos, em que os ácidos de ômega-3 LOVAZA™ são administrados aparte da administração do um ou mais agentes antiarrítmicos. Por exemplo, o um ou mais agentes antiarrítmicos podem ser administrados uma vez semanalmente (por exemplo, por um em-
 5 plastro) com influxo diário de ácidos graxos de ômega-3 (por exemplo, cápsulas de LOVAZA™). Alguém versado na técnica com o benefício da presente descrição entenderá que a dosagem precisa e o programa para a administração dos ácidos de ômega-3 LOVAZA™ e do um ou mais agentes antiarrítmicos variarão, dependendo de numerosos
 10 fatores, tais como, por exemplo, a rotina de administração e a seriedade das condições.

A presente invenção pode incorporar novos agentes antiarrítmicos conhecidos ou futuramente conhecidos em uma quantidade geralmente reconhecida como segura. Por exemplo, os agentes antiarrítmicos podem incluir: os agentes antiarrítmicos de classe Ia (por exemplo, quinidina (por exemplo, QUINIDEX®), procainamida (por exemplo, PRONESTYL®), e disopiramida (por exemplo, NORPACE®); os agentes antiarrítmicos de
 15 classe Ib (por exemplo, lidocaína (por exemplo, XYLOCAINE®), mexiletina (por exemplo, MEXITIL®), tocainida (por exemplo, TONOCARD®), e fenitoína); agentes antiarrítmicos de classe Ic (por exemplo, encainida (por exemplo, ENKAID®), flecainida (por exemplo, TABOCOR®), moricizina e propafenona (por exemplo, RHYTHMOL®)); os agentes antiarrítmicos de classe II (por exemplo, esmolol (por exemplo, BREVIBLOC®), propranolol (por exemplo, INDERAL®), acebutolol (por exemplo, SECTRAL®), sotalol (por exemplo, BETAPACE®), e metoprolol (TOPROL-XL® ou LOPRESSOR®); os agentes antiarrítmicos de classe III (por exemplo, amiodarona (por exemplo, CORDARONE®), azimilida, bretílio, clofílio, dofetilida, tedisamil, ibutilida, sematilida, dronaderona, RSD-1235, e sotalol (por exemplo, BETAPACE®)); os agentes antiarrítmicos de classe IV (por exemplo, verapamil (por exemplo, CALAN® ou ISOPTIN®), mibefradil (por exemplo, POSICOR®) e diltiazem (por exemplo, CARDIZEM®)); e os agentes antiarrítmicos de classe V (por exemplo, adenosina (por exemplo, ADENOCARD®) e

digoxina (por exemplo, LANOXIN®)). Outros agentes antiarrítmicos potenciais podem incluir GYKI-16638, CPU-86017, EGIS-7229, KCB-328, L-768673, RWJ - 28810, NIP-151, NS-1643, KB-R7943, ATI-2001, AL-275, Cardiostem, KMUP-880708, SLV-316, TY-10835, AZD-1305, CLN-93, PQ-1006, SAR-114646, S - 2646, XEN-501, CVT-3619, TRC-30X, AVE-1231, DL-017, PJ-875, pirmenol, moracizina, pilsicainida, nifecalante, dexsotalol, landiolol, nifedipina, ATI-2042, AVE-0118, nibentan, estobadina, YM-758, SSR-149744, rotigaptida, tedisamil, e tecadenoson. Em uma modalidade preferida, o um ou mais agentes antiarrítmicos incluem agentes antiarrítmicos de classe Ic, preferivelmente flecainida e/ou propafenona, e/ou agentes antiarrítmicos de classe III, preferivelmente amiodarona, azilimili-

da, dronaderona, RSD-1235, sotalol, ibutilida, dofetilida, e/ou outros agentes antiarrítmicos tais como ATI-2042, AVE-01 18, nibentan, estobadina, YM-758, SSR-149744, rotigaptida, tedisamil, e/ou tecadenosona.

5 Os produtos de combinação desta invenção que envolve um ou mais agentes antiarrítmicos são distintos. Em algumas modalidades, mais de uma forma do um ou mais agentes antiarrítmicos é combinada com quantidades de ácidos graxos de ômega-3.

10 Como usado aqui, o termo "ácidos graxos de ômega-3" incluem ácidos graxos de ômega-3 naturais ou sintéticos, ou ésteres farmacologicamente aceitáveis, derivados, conjugados (veja, por exemplo, Zaloga e outros, Publicação de Pedido de Patente U.S. No. 2004/0254357, e Horrobin e outros, Patente U.S. No. 6.245.811, cada por este meio incorporado por referência), precursores ou sais destes e misturas destes. Os exemplos de óleos de ácido graxo de ômega-3 incluem, porém não estão limitados a ácidos graxos de cadeia longa poliinsaturado de ômega-3 tal como um ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido docosaenóico (DHA), e ácido α -linolênico; ésteres de ácidos graxos de ômega-3 com glicerol tal como mono-, di- e triglicerídeos; e ésteres dos ácidos graxos de ômega-3 e um álcool primário, secundário ou terciário tais como ésteres de metila de ácido graxo e ésteres de etila de ácido graxo. Os óleos de ácido graxo de ômega-3 preferidos são ácidos graxos de cadeia longa tais como EPA ou DHA, triglicerídeos destes, ésteres de etila destes e misturas destes. Os ácidos graxos de ômega-3 ou seus ésteres, derivados, conjugados, precursores, 15 sais e misturas destes podem ser usados ou na sua forma pura ou como um componente de um óleo tal como óleo de peixe, preferivelmente concentrados de óleo de peixe altamente purificado. Os exemplos comerciais de ácidos graxos de ômega-3 adequados para uso na invenção incluem Incromega F2250, F2628, E2251, F2573, TG2162, TG2779, TG2928, TG3525 e E5015 (Croda International PLC, Yorkshire, Inglaterra), e EPAX6000FA, 20 EPAX5000TG, EPAX4510TG, EPAX2050TG, K85TG, K85EE, K80EE e EPAX7010EE (EPAX A.S., 1326 Lysaker, Noruega).

As formas preferidas de ácidos graxos de ômega-3 são recitadas nas Patentes U.S. Nos. 5.502.077, 5.656.667 e 5.698.694, que estão por este meio aqui incorporadas por referência em sua totalidade.

30 Outra composição preferida inclui ácidos graxos de ômega-3 presentes em uma concentração de pelo menos 40% em peso, preferivelmente pelo menos 50% em peso, mais preferivelmente pelo menos 60% em peso, ainda mais preferivelmente pelo menos 70% em peso, preferivelmente pelo menos 80% em peso, ou mesmo pelo menos 90% em peso. Preferivelmente, os ácidos graxos de ômega-3 compreendem pelo menos 50% em peso de 35 EPA e DHA, mais preferivelmente pelo menos 60% em peso, ainda mais preferivelmente pelo menos 70% em peso, preferivelmente pelo menos 80%, tal como cerca de 84% em peso. Preferivelmente os ácidos graxos de ômega-3 compreendem cerca de 5 a cerca de

100% em peso, mais preferivelmente cerca de 25 a cerca de 75% em peso, ainda mais preferivelmente cerca de 40 a cerca de 55% em peso, e preferivelmente cerca de 46% em peso de EPA. Preferivelmente os ácidos graxos de ômega-3 compreendem cerca de 5 a cerca de 100% em peso, mais preferivelmente cerca de 25 a cerca de 75% em peso, ainda mais preferivelmente cerca de 30 a cerca de 60% em peso, e preferivelmente cerca de 38% em peso de DHA. Todas as porcentagens acima estão em peso quando comparadas ao teor de ácido graxo total na composição, a menos que de outro modo indicado. A porcentagem em peso pode ser com base nas formas de éster ou ácido livres, embora seja preferivelmente com base na forma de éster de etila dos ácidos graxos de ômega-3 mesmo se outras formas são utilizadas de acordo com a presente invenção.

A relação de EPA:DHA pode ser de 99:1 a 1 :99, preferivelmente 4:1 a 1 :4, mais preferivelmente 3:1 a 1:3, preferivelmente 2:1 a 1:2. Os ácidos graxos de ômega-3 podem compreender EPA puro ou DHA puro.

O óleo de ácido graxo de ômega-3 opcionalmente inclui antioxidantes químicos, tais como alfa tocoferol, óleos, tal como óleo de soja e óleo vegetal parcialmente hidrogenado, e lubrificantes tais como óleo de coco de fracionado, lecitina e uma mistura dos mesmos.

A forma mais preferida de ácidos graxos de ômega-3 é o ácido de ômega-3 LOVAZA™ (K85EE, Pronova Biocare A.S., Lysaker, Noruega) e preferivelmente compreende as seguintes características (por forma de dosagem):

Teste	Valor Mínimo	Valor Máximo
Ácido Eicosapentaenóico C20:5	430 mg/g	495 mg/g
Ácido Docosaexaenóico C22:6	347 mg/g	403 mg/g
EPA e DHA	800 mg/g	880 mg/g
Ácidos graxos n-3 Totais	90% (peso/peso)	

O produto de combinação de um ou mais agentes antiarrítmicos e ácidos graxos de ômega-3, preferivelmente os ácidos de ômega-3 LOVAZA™, podem ser administrados por quaisquer meios conhecidos na técnica. Tais modos incluem administração oral, retal, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual) ou parenteral (incluindo subcutâneo, intramuscular, intravenoso e intradérmica). Estas composições são administradas preferivelmente oralmente.

A dosagem de ingredientes ativos nas composições desta invenção pode ser variada; porém, é necessário que a quantidade dos ingredientes ativos seja tal que uma forma de dosagem adequada seja obtida. A dosagem selecionada depende do efeito terapêutico desejado, da rotina de administração, e da duração do tratamento. As composições de algumas modalidades da invenção basicamente compreendem uma dose efetiva, uma quantidade farmacologicamente efetiva, ou uma quantidade terapêuticamente efetiva de um ou mais agentes antiarrítmicos.

O produto de combinação de um ou mais agentes antiarrítmicos e ácidos graxos de ômega-3 pode ser administrado em uma cápsula, um comprimido, um pó que pode ser dispersado em uma bebida, um líquido, uma cápsula de gel macia ou outra forma de dosagem conveniente tal como líquido oral em uma cápsula, como conhecido na técnica. Em algumas modalidades, a cápsula é compreendida de gelatina dura. O produto de combinação também pode estar contido em um líquido adequado para injeção ou infusão.

Os ingredientes ativos da presente invenção, um ou mais agentes antiarrítmicos e ácidos graxos de ômega-3, também podem ser administrados com uma combinação de um ou mais ingredientes farmacêuticos não ativos (também geralmente conhecidos aqui como "excipientes"). Os ingredientes não ativos, por exemplo, servem para solubilizar, suspender, engrossar, diluir, emulsificar, estabilizar, preservar, proteger, colorir, aromatizar, e moldar os ingredientes ativos em uma preparação aplicável e eficaz que seja segura, conveniente, e de outro modo aceitável para uso. Desse modo, os ingredientes não ativos podem incluir dióxido de silício coloidal, crospovidona, monoidrato de lactose, lecitina, celulose microcristalina, álcool polivinílico, povidona, sulfato de laurila de sódio, fumarato de estearila de sódio, talco, dióxido de titânio e goma xantan.

Na maioria das modalidades, os excipientes principalmente incluem tensoativos, tais como monocaprilato de propileno glicol, misturas de glicerol e ésteres de polietileno glicol de ácidos graxos longos, óleos de rícino polietoxilados, ésteres de glicerol, glicerídeos de macrogol de oleoíla, monolaurato de propileno glicol, dicaprilato/dicaprato de propileno glicol, copolímero de polietileno-polipropileno glicol, e monooleato de sorbitan de polioxietileno, co-solventes tais como etanol, glicerol, polietileno glicol, e propileno glicol, e óleos tais como óleos de coco, azeite ou açafrão. O uso de tensoativos, co-solventes, óleos ou combinações destes é geralmente conhecido nas técnicas farmacêuticas, e como seria entendido por alguém versado na técnica, qualquer tensoativo adequado pode ser usado junto com a presente invenção e modalidades destas.

Os ácidos graxos de ômega-3 podem ser administrados em uma quantidade diária de cerca de 0,1 g a cerca de 10 g, mais preferivelmente cerca de 0,5 g a cerca de 8 g, e preferivelmente de cerca de 0,75 g a cerca de 4 g. Preferivelmente, os ácidos graxos de ômega-3 estão presentes em uma quantidade de cerca de 0,1 g a cerca de 2 g, preferivelmente cerca de 0,5 g a cerca de 1,5 g, na forma de dosagem de unidade, mais preferivelmente cerca de 1 g.

Em uma modalidade da presente invenção, um ou mais agentes antiarrítmicos, dependendo da seleção de tais agentes antiarrítmicos, geralmente pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0,5 mg a cerca de 1000 mg, preferivelmente cerca de 1 mg a cerca de 750 mg, mais preferivelmente cerca de 2,5 mg a cerca de 500 mg.

Em algumas variações da presente invenção, a combinação de um ou mais agen-

tes antiarrítmicos e ácidos graxos de ômega-3 (por exemplo, ácidos de ômega-3 LOVAZA™) é formulada em uma administração única ou dosagem de unidade.

5 As dosagens diárias de um ou mais agentes antiarrítmicos e ácidos graxos de ômega-3 podem ser administradas juntas em de 1 a 10 dosagens, com o número preferido de dosagens de 1 a 4 vezes por dia. A administração é preferivelmente administração oral, embora outras formas de administração que forneçam uma dosagem de unidade de um ou mais agentes antiarrítmicos e ácidos graxos de ômega-3 possam ser usadas.

10 Em algumas modalidades preferidas, uma cápsula de gelatina macia é usada. A fabricação de cápsulas de gelatina macia é geralmente conhecida por aqueles de experiência ordinária na técnica. Por exemplo, veja Ebert (1978), "Soft Elastic Gelatin Capsules: A Unique Dosage Form," *Pharmaceutical Technology* 1 (5), desse modo incorporado por referência. Em algumas modalidades, um ou mais agentes antiarrítmicos e/ou ácidos graxos de ômega-3 estão contidos na cápsula de gelatina macia. Em certas modalidades, os ingredientes ativos na cápsula de gelatina macia são combinados com um solubilizante. Os solubi-
15 lizantes incluem tensoativos, solventes hidrofílicos ou hidrofóbicos, óleos ou combinações destes.

Um tipo de solubilizante que pode ser usado é uma substância de vitamina E. Este grupo de solubilizantes inclui uma substância que pertence ao grupo de α -, β -, γ -, δ -, ζ 1-, ζ 2- e η -tocoferóis, suas formas dl, d e l e seus análogos estruturais, tais como tocotrienóis; os
20 derivados correspondentes, por exemplo, ésteres, produzidos com ácidos orgânicos; e misturas destes. Os solubilizantes de substância de vitamina E preferidos incluem tocoferóis, tocotrienóis e derivados de tocoferol com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido de biliar, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido
25 benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, succinato de polietileno glicol e ácido salicílico. Os solubilizantes de substância vitamina E particularmente preferidos incluem alfa-tocoferol, acetato de alfa-tocoferila, succinato de ácido de alfa-tocoferila, succinato de polietileno glicol 1000 de alfa-tocoferila e misturas destes.

30 Outro grupo de solubilizantes são os ésteres de álcool monoídrico de ácidos orgânicos. Por exemplo, o álcool monoídrico pode ser etanol, isopropanol, t-butanol, um álcool graxo, fenol, cresol, álcool de benzila ou um álcool de cicloalquila. O ácido orgânico pode ser, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido butírico, um ácido graxo de 6-22 átomos de carbono, ácido de biliar, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico,
35 ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico e ácido salicílico. Os solubilizantes preferidos neste grupo incluem citratos de triálquila, ésteres de ácido graxo de álcool inferior e lactonas. Os citratos de triálquila preferidos incluem citrato de trietila, citrato de acetiltrieta,

citrato de tributila, citrato de acetiltributila e misturas destes com citrato de trietila sendo particularmente preferido. Os ésteres de ácido graxo de álcool inferior particularmente preferidos incluem oleato de etila, linoleato de etila, caprilato de etila, caprato de etila, miristato de isopropila, palmitato de isopropila e misturas destes. As lactones também podem servir como um solubilizante. Os exemplos incluem ϵ -caprolactona, δ -valerolactona, β -butirolactona, isômeros destes e misturas destes.

O solubilizante pode ser um solvente contendo nitrogênio. Os solventes contendo nitrogênio preferidos incluem dimetilformamida, dimetilacetamida, N-alquilpirrolidona, N-hidroxiálquilpirrolidona, N-alquilpiperidona, N-alquilcaprolactam e misturas destes em que a alquila é uma alquila de cadeia ramificada ou linear C₁₋₁₂. Os solventes contendo nitrogênio particularmente preferidos incluem 2-pirrolidona de N-metila, 2-pirrolidona de N-etila ou uma mistura destes. Alternativamente, o solvente contendo nitrogênio pode estar na forma de um polímero tal como polivinilpirrolidona.

Outro grupo de solubilizantes inclui fosfolipídeos. Os fosfolipídeos preferidos incluem fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, lecitinas, lisolecitinas, lisofosfatidilcolina, fosfolipídeos/lisofosfolipídeos polietileno glicoladas, lecitinas/lisolecitinas e misturas destes.

Outro grupo de solubilizantes preferidos são acetatos de glicerol e ésteres ácido graxo de glicerol acetilado. Os acetatos de glicerol preferidos incluem acetina, diacetina, triacetina e misturas destes, com triacetina sendo particularmente preferida. Os ésteres de ácido graxo de glicerol acetilados preferidos incluem monoglicerídeos acetilados, diglicerídeos acetilados e misturas destes.

Além disso, o solubilizante pode ser um éster de ácido graxo de glicerol. O componente de ácido graxo é cerca de 6-22 átomos de carbono. O éster de ácido graxo de glicerol pode ser um monoglicerídeo, diglicerídeo, triglicerídeo ou misturas destes. Os ésteres de ácido graxo de glicerol preferidos incluem monoglicerídeos, diglicerídeos, triglicerídeos de cadeia média com ácidos graxos tendo cerca de 6-12 carbonos e misturas destes. Os ésteres de ácido graxo de glicerol particularmente preferidos incluem monoglicerídeos de cadeia média com ácidos graxos tendo cerca de 6-12 carbonos, diglicerídeos de cadeia média com ácidos graxos tendo cerca de 6-12 carbonos e misturas destes.

O solubilizante pode ser um éster de propileno glicol. Os ésteres de propileno glicol preferidos incluem carbonato de propileno, monoacetato de propileno glicol, diacetato de propileno glicol, ésteres de ácido graxo de propileno glicol, ésteres de ácido graxo de propileno glicol acetilados e misturas destes. Alternativamente, o éster de ácido graxo de propileno glicol pode ser um monoéster de ácido graxo de propileno glicol, diéster de ácido graxo de propileno glicol ou misturas destes. O ácido graxo tem cerca de 6-22 átomos de carbono. É particularmente preferido que o éster de propileno glicol seja monocaprilato de propileno

glicol (CAPRYOL®). Outros ésteres de propileno glicol preferidos incluem dicaprilato de propileno glicol, dicaprato de propileno glicol, dicaprilato/dicaprato de propileno glicol e misturas destes.

5 Outro grupo de solubilizantes é ésteres de etileno glicol. Os ésteres de etileno glicol incluem monoacetatos de monoetileno glicol, ésteres de glicol de dietileno, ésteres de polietileno glicol e misturas destes. Os exemplos adicionais incluem monoacetatos de etileno glicol, diacetatos de etileno glicol, monoésteres de ácido graxo de etileno glicol, diésteres de ácido graxo de etileno glicol, e misturas destes. Alternativamente, o éster de etileno glicol pode ser um monoéster de ácido graxo de polietileno glicol, diéster de ácido graxo de polietileno glicol ou misturas destes. Novamente, o componente de ácido graxo conterá cerca de 6-22 átomos de carbono. Os ésteres de etileno glicol particularmente preferidos são aqueles comercializados sob os nomes de LABRAFI L® e LABRASOL®.

15 Os ésteres de polioxietileno-sorbitan-ácidos graxos (também chamados polissorbatos), por exemplo, de 4 a 25 frações de alquilenos, por exemplo, ésteres de mono- e tri-laurila, palmitila, estearila e oleíla dos tipos conhecidos e comercialmente disponíveis sob o nome comercial TWEEN® são também adequados como tensoativos.

Os solventes hidrofílicos que podem ser usados incluem um álcool, por exemplo, um álcool miscível em água, por exemplo, etanol absoluto, ou glicerol. Outros alcoóis incluem glicóis, por exemplo, qualquer glicol obtível de um óxido tal como óxido de etileno, por exemplo, 1,2-propileno glicol. Outros exemplos são polióis, por exemplo, um polialquilenos glicol, por exemplo, de poli(C₂₋₃)alquilenos glicol. Um exemplo típico é um glicol de polietileno. Alternativamente o componente hidrofílico pode compreender um N-alquilpirrolidona preferivelmente, por exemplo, N-(C₁₋₁₄alquil)pirrolidona, por exemplo, N-metilpirrolidona, tri(C₁₋₄alquil)citrato, por exemplo, trietilcitrato, dimetilissorbeto, ácido (C₅-C₁₃)alcanóico, por exemplo, ácido caprílico ou carbonato de propileno.

25 O solvente hidrofílico pode compreender um componente principal ou exclusivo, por exemplo, um álcool, por exemplo, C₁₋₄-álcool, por exemplo, etanol, ou alternativamente um co-componente, por exemplo, que pode ser selecionado de éteres inferiores parciais ou alcanóis inferiores. Os éteres parciais preferidos são, por exemplo, TRANSCUTOL® (que tem a fórmula C₂H₅-[O-(CH₂)₂]₂-OH), GLYCOFUROL® (também conhecido como éter de polietileno glicol de álcool de tetraidrofurfurila), ou alcanóis inferiores tal como etanol.

35 O produto de combinação de um ou mais agentes antiarrítmicos e ácidos graxos de ômega-3 é auxiliado pela solubilidade do um ou mais agentes antiarrítmicos no óleo de ácido graxo de ômega-3. Em algumas modalidades da presente invenção, uma composição farmacêutica na forma de dosagem de unidade compreende uma solução essencialmente homogênea que compreende um ou mais agentes antiarrítmicos essencialmente dissolvidos no sistema de solvente que compreende ácidos graxos de ômega-3 naturais ou sintéticos ou

ésteres farmacologicamente aceitáveis, derivados, conjugados, precursores ou sais destes, ou misturas destes, em que menos do que cerca de 10% do um ou mais agentes antiarrítmicos são não dissolvidos no sistema solvente. O um ou mais agentes antiarrítmicos são substancialmente dissolvidos no óleo de ácido graxo de ômega-3 para fornecer uma composição substancialmente homogênea. Preferivelmente, este aspecto da presente invenção não inclui quantidades altas de solubilizantes para dissolver o um ou mais agentes antiarrítmicos. Preferivelmente, o um ou mais agentes antiarrítmicos estão contidos na composição farmacêutica sem o uso de quantidades grandes de solubilizantes (diferente dos ácidos graxos de ômega-3), e é substancialmente dissolvido (isto é, menos que 10%, preferivelmente menos que 5% permanecem não dissolvidos no sistema solvente).

Em uma modalidade preferida, o um ou mais agentes antiarrítmicos são completamente dissolvidos. Em modalidades preferidas, se não todas presentes, os solubilizantes diferentes dos ácidos graxos de ômega-3 estão presentes em quantidades de 50% ou menos em peso/peso com base no peso total do sistema solvente na forma de dosagem, preferivelmente 40% ou menos, mais preferivelmente 30% ou menos, ainda mais preferivelmente 20% ou menos, ainda mais preferivelmente 10% ou menos e preferivelmente 5% ou menos. Em algumas modalidades, o sistema solvente contém nenhum solubilizante exceto os ácidos graxos de ômega-3. Como usado aqui, "sistema solvente" inclui os ácidos graxos de ômega-3, geralmente na forma de um óleo. Em outras modalidades preferidas, a relação de peso de ácidos graxos de ômega-3 para outro solubilizante(s) é pelo menos 0,5 a 1, mais preferivelmente pelo menos 1 a 1, ainda mais preferivelmente pelo menos 5 a 1, e mais preferivelmente pelo menos 10 a 1.

Em modalidades preferidas, os ácidos graxos de ômega-3 estão presentes em quantidades de pelo menos 30% em peso/peso com base no peso total do sistema de solvente na forma de dosagem, mais preferivelmente pelo menos 40%, ainda mais preferivelmente pelo menos 50%, e preferivelmente pelo menos 60%. Em certas modalidades, a quantidade pode ser pelo menos 70%, pelo menos 80% ou pelo menos 90%.

As formas de dosagem incluindo a solução essencialmente homogênea deveria ser estável em temperatura ambiente (cerca de 23°C a 27°C, preferivelmente cerca de 25°C) e 60% de umidade relativa durante um período de pelo menos um mês, preferivelmente pelo menos seis meses, mais preferivelmente pelo menos um ano, e preferivelmente pelo menos dois anos. Por "estável", querem dizer os requerentes que o um ou mais agentes antiarrítmicos solubilizados não deveriam precipitar da solução e não deveriam se tornarem quimicamente modificados a qualquer grau apreciável, por exemplo, em quantidades de menos que 10%, preferivelmente menos que 5%.

Além disso, as formas de dosagem incluindo a solução essencialmente homogênea deveriam preservar o um ou mais agentes antiarrítmicos de degradação. Algumas modali-

dades incluem formas de dosagem de unidade de um ou mais agentes antiarrítmicos e ácidos graxos de ômega-3 no qual pelo menos 90% da quantidade inicial de um ou mais agentes antiarrítmicos na forma de dosagem em um tempo de medição inicial (t_0) deveriam ser mantidos depois de um mês de armazenamento a temperatura ambiente e 60% de umidade relativa.

O produto de combinação pode ser fabricado por qualquer método conhecido por aqueles de experiência ordinária na técnica, combinando-se o um ou mais agentes antiarrítmicos tais com os ácidos graxos de ômega-3, e opcionalmente com solvente(s) hidrofílico, tensoativo(s), outros agentes solubilizantes, e/ou outros excipientes.

Outras modalidades da presente invenção estão voltadas a suspensões de um ou mais agentes antiarrítmicos em ácidos graxos de ômega-3. Em algumas modalidades, as suspensões compreendem partículas cristalinas sólidas inertes, partículas amorfas sólidas inertes, ou misturas destas de um ou mais agentes antiarrítmicos em ácidos graxos de ômega-3. Outras modalidades incluem composições farmacêuticas que compreendem suspensões de um ou mais agentes antiarrítmicos em ácidos graxos de ômega-3 onde uma porção do um ou mais agentes antiarrítmicos é solubilizada nos ácidos graxos de ômega-3 ou em outro componente da composição. Por exemplo, em algumas modalidades, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende ácidos graxos de ômega-3 e um ou mais agentes antiarrítmicos, em que cerca de 1-15% do um ou mais agentes antiarrítmicos em peso estão na solução ao mesmo tempo em que a quantidade restante do um ou mais agentes antiarrítmicos está presente na suspensão.

Em outras modalidades, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende ácidos graxos de ômega-3 e um ou mais agentes antiarrítmicos, em que pelo menos cerca de 80%, preferivelmente cerca de 85%, mais preferivelmente cerca de 90%, até mesmo mais preferivelmente cerca de 95%, e preferivelmente cerca de 99%, do um ou mais agentes antiarrítmicos em peso está presente como partículas sólidas em suspensão.

Outra modalidade da presente invenção está voltada a uma cápsula de gelatina macia coberta com um ou mais agentes antiarrítmicos. Em uma tal modalidade, pelo menos um revestimento aplicado fora da cápsula de gelatina macia compreende o um ou mais agentes antiarrítmicos e um material de revestimento, tal como um material de formação de película e/ou aglutinante, e opcionalmente outros aditivos convencionais tais como lubrificantes, cargas e antiaderentes. Os materiais de revestimento preferidos incluirão antioxidantes, solubilizantes, agentes de quelação, e/ou realçadores de absorção. Os tensoativos podem agir como solubilizantes e realçadores de absorção.

O revestimento(s) pode ser aplicado por qualquer técnica convencional tal como revestimento por panela, revestimento de leito fluidizado ou revestimento por pulverização. O

revestimento(s) pode ser aplicado como uma suspensão, spray, poeira ou pó. O revestimento(s) pode ser formulado para liberação imediata, liberação demorada/entérica ou liberação prolongada o segundo farmacêutico ativo de acordo com os métodos bem conhecidos na técnica. As técnicas de revestimento convencionais são descritas, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed. (1990), desse modo incorporado por referência.

Um revestimento de liberação imediata é geralmente usado para melhorar a elegância de produto como também para uma barreira de umidade, e mascaramento de gosto e odor. A decomposição rápida da película no meio gástrico é importante, levando a desintegração e dissolução efetivas. EUDRAGIT RD100 (Rohm) é um exemplo de um tal revestimento. É uma combinação de um copolímero de metacrilato catiônico insolúvel em água com um éter de celulose solúvel em água. Na forma de pó, é facilmente dispensável em uma suspensão facilmente pulverizável que seca para deixar uma película lisa. Tais películas desintegram rapidamente em meios aquosas a uma taxa que é independente de pH e espessura de película.

Uma camada de revestimento protetora (isto é, revestimento de selo) pode ser aplicada, se desejado, por técnicas de revestimento convencionais tais como revestimento por panela ou revestimento de leite fluidizado usando soluções de polímeros em água ou solventes orgânicos adequados ou usando dispersões de polímero aquosas. Os materiais adequados para a camada protetora incluem derivado de celuloses tais como celulose de hidroxietila, celulose de hidroxipropila, metilcelulose de hidroxipropila, polivinilpirrolidona, copolímero de acetato de polivinilpirrolidona/vinila, dispersões aquosas de celulose de etila e similares. A camada de revestimento protetora pode incluir antioxidantes, agentes de quelação, corantes ou tinturas.

A camada de revestimento entérico pode ser aplicada sobre os núcleos com ou sem revestimento de selo através de técnicas de revestimento convencionais, tais como revestimento por panela ou revestimento de leite fluidizado usando soluções de polímeros em água ou solventes orgânicos adequados ou usando dispersões de polímero aquosas. Todos os polímeros sensíveis a pH comercialmente disponíveis são incluídos. O ativo farmacêutico não é liberado no ambiente de estômago ácido de cerca de abaixo de pH 4,5, porém não limitado à este valor. O ativo farmacêutico se tornaria disponível quando a camada sensível a pH dissolvesse no pH maior; depois de um certo tempo atrasado; ou depois das passagens da unidade pelo estômago. O retardamento preferido está na faixa de uma a seis horas.

Os polímeros entéricos incluem ftalato de acetato de celulose, trimelitato de acetato de celulose, ftalato de metilcelulose de hidroxipropila, ftalato de acetato de polivinila, carboximetilcelulose, ésteres de metila de ácido metacrílico/ácido metacrílico co-polimerizado tais como, por exemplo, materiais conhecidos sob o nome comercial EUDRAGIT L12.5,

L100, ou EUDRAGIT S12.5, S100 ou compostos similares usados para obter revestimentos entéricos. As dispersões ou re-dispersões de polímero coloidais aquosas também podem ser aplicadas, por exemplo EUDRAGIT L 30D-55, EUDRAGIT L100-55, EUDRAGIT S100, EUDRAGIT preparação 4110D (Rohm Pharma); AQUATERIC, AQUACOAT CPD 30 (FMC);
5 KOLLICOAT MAE 30D e 30DP (BASF); EASTACRYL 30D (Eastman Chemical).

Um revestimento de película de liberação prolongada pode incluir um material insolúvel em água tal como uma cera ou uma substância do tipo de cera, alcoóis graxos, goma-laca, zeína, óleos vegetais hidrogenados, celuloses insolúveis em água, polímeros de ácido metacrílico e/ou acrílico, e quaisquer outros sólidos dispersíveis ou lentamente digeríveis
10 conhecidos na técnica. O solvente para o material de revestimento hidrofóbico pode ser orgânico ou aquoso. Preferivelmente, o polímero hidrofóbico é selecionado de (i) um polímero celulósico insolúvel em água, tal como uma alquilcelulose, preferivelmente etilcelulose; (ii) um polímero acrílico; ou (iii) misturas destes. Em outras modalidades preferidas da presente invenção, o material hidrofóbico que compreende o revestimento de liberação controlada é
15 um polímero acrílico. Qualquer polímero acrílico que seja farmacologicamente aceitável pode ser usado para a finalidade da presente invenção. Os polímeros acrílicos podem ser polímeros catiônicos, aniônicos ou não iônicos e podem ser acrilatos, metacrilatos, formados de ácido metacrílico ou ésteres de ácido metacrílico. Os exemplos de polímeros acrílicos adequados incluem, porém não estão limitados a copolímeros de ácido acrílico e ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metila, metacrilatos de etoxietila, metacrilato de cianoetila, metacrilato de metila, copolímeros, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metila, copolímeros de metacrilato de metila, copolímeros de metacrilato de metila, copolímero de ácido metacrílico, copolímero de metacrilato de aminoalquila, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metila, ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), copolímero de alquilamina de ácido metacrílico, metacrilato de poli(metil), anidrido de ácido poli(metacrílico), metacrilato de metila, poli-metacrilato, copolímero de metacrilato de metila, metacrilato de poli(metil), copolímero de metacrilato de poli(metil), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquila, anidrido de ácido poli(metacrílico), e copolímeros de metacrilato de glicidila.

30 Um revestimento de barreira pode ser incluído entre um revestimento externo e a casca de gelatina macia. O revestimento de barreira pode ser compreendido de um revestimento de liberação entérica/prolongada (como acima), ou uma camada de barreira (não funcional), que serve como um revestimento protetor para prevenir a lixiviação da casca ao componente ativo farmacêutico externo ou vice-versa.

35 Em uma modalidade da invenção, um ou mais agentes antiarrítmicos com ácidos graxos de ômega-3 são divididos em primeira e segunda porções, com uma porção disposta em um revestimento, e a segunda porção disposta na cápsula de gelatina macia. A forma de

dosagem é fornecida com um tempo de latência entre a administração da primeira porção e a administração da segunda porção, por exemplo, um revestimento entérico fornecido como uma camada de barreira. Em outras modalidades, há uma liberação imediata da primeira porção, seguido por uma liberação atrasado ou contínuo da segunda porção. Em modalidades adicionais, há uma liberação atrasada da primeira porção, seguida por um bolo da segunda porção.

Ao mesmo tempo em que a tecnologia de revestimento é extensivamente usada na indústria farmacêutica, por exemplo, para a aplicação de revestimentos funcionais ou não funcionais para formas de dosagem única e para a deposição de APIs sobre as contas de açúcar, há vários desafios que podem ser encontrados durante o revestimento de cápsulas de gelatina macia. Estes desafios são freqüentemente atribuídos às propriedades de gelatina e a forma de dosagem. As cápsulas de gelatina macias geralmente contêm um medicamento dissolvido ou disperso em óleos ou líquidos hidrofílicos (carga líquida). A flexibilidade inerente da cápsula de gelatina macia é devido à presença de plastificantes e umidade residual na casca de cápsula. Desse modo, a cápsula de gelatina macia é um sistema mais dinâmico do que os comprimidos ou cápsulas de gelatina dura convencionais. A umidade atmosférica pode penetrar na casca da cápsula ou na carga líquida. O fármaco ou carga líquido pode migrar na casca de cápsula, ao mesmo tempo em que o plastificante ou gelatina de água residual podem migrar potencialmente na carga líquida. Os componentes voláteis em cápsulas de gelatina macia podem escapar na atmosfera.

Como notado acima, os revestimentos poliméricos são geralmente aplicados como soluções de base aquosa, soluções de base orgânica ou dispersões, nas quais as gotículas contendo polímero são atomizadas com ar e pulverizadas sobre o substrato. O calor pode ser adicionado ao equipamento de revestimento para facilitar a evaporação do solvente e formação de película. No caso de cápsulas de gelatina macia, os parâmetros de processamento de taxa de pulverização e temperatura de leito deveriam ser controlados. Porque a gelatina é solúvel em água, a pulverização de um material polimérico de base aquosa em uma taxa elevada poderia levar a solubilização da gelatina e aglomeração de cápsula. Uma temperatura de leito elevada pode resultar na evaporação de água residual da casca de cápsula, fazendo com que a cápsula fique frágil. Então, a presente invenção compreende um método de revestir as cápsulas de gelatina macia nas quais estas conseqüências são evitadas.

Além disso, a deposição de uma dose baixa de um ou mais agentes antiarrítmicos sobre a superfície das cápsulas de gelatina macia com grau elevado de precisão poderia ser afetada por vários fatores. A precisão da deposição necessita ser demonstrada avaliando a uniformidade do revestimento que inclui a variância de massa das cápsulas cobertas e a variância do teor de um ou mais agentes antiarrítmicos revestidos.

A presente invenção fornece um método para revestir uma cápsula de gelatina macia que compreende misturas de ácidos graxos de ômega-3, com um revestimento que compreende um material de revestimento e um ou mais agentes antiarrítmicos, o método compreendendo controlar a taxa de deposição de revestimento na cápsula de gelatina macia e controlar a temperatura durante o processo de revestimento para produzir uma cápsula de gelatina macia fisicamente e quimicamente revestida estável.

Em outras modalidades, o revestimento da presente invenção pode também ser aplicado sobre uma cápsula de gelatina dura ou um comprimido. A cápsula de gelatina dura pode conter, em vez de líquido, pó, contas ou microcomprimidos (por exemplo, sistema similar a Patente U.S. No. 5.681.588, incorporada aqui por referência).

Ainda outras modalidades da presente invenção incluem uma dosagem de unidade de um ou mais agentes antiarrítmicos e ácidos graxos de ômega-3 nos quais pelo menos 90% da quantidade inicial de um ou mais agentes antiarrítmicos na forma de dosagem em um tempo de medição inicial (t_0) deveriam ser mantidos após armazenamento de um mês a temperatura ambiente e 60% de umidade relativa.

Em algumas modalidades, as formulações da presente invenção permitem efetividade melhorada de cada ingrediente ativo, com um ou ambos administrados como uma dose de intensidade máxima convencional. Em outras modalidades, as formulações da presente invenção podem permitir dosagens reduzidas de um ou mais agentes antiarrítmicos e/ou ácidos graxos de ômega-3, quando comparadas com as formulações na técnica anterior, ao mesmo tempo em que ainda mantendo ou mesmo melhorando na efetividade de cada ingrediente ativo.

A combinação presente de um ou mais agentes antiarrítmicos e ácidos graxos de ômega-3 pode permitir um efeito maior do que qualquer efeito combinado ou aditivo esperado dos dois fármacos sozinhos. Desse modo, o tratamento combinado dos dois ingredientes ativos, separadamente ou pelo produto de combinação novo da presente invenção, pode causar um aumento inesperado em efeito dos ingredientes ativos que permitem efetividade aumentada com dosagens padrões ou efetividade mantida com dosagens reduzidas dos dois ingredientes ativos. É bem aceito na prática que uma biodisponibilidade ou efetividade melhorada de um fármaco ou outro ingrediente ativo permite uma redução apropriada na quantidade de dosagem diária. Qualquer efeito colateral indesejável também pode ser reduzido como um resultado da quantidade de dosagem mais baixa e a redução em excipientes (por exemplo, tensoativos).

Todas as referências citadas aqui são desse modo incorporadas por referência em sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende:

a. uma forma de dosagem de unidade que compreende ácidos graxos de ômega-3 e opcionalmente um solubilizante, e

5 b. um ou mais revestimentos externos na forma de dosagem de unidade, em que pelo menos um revestimento externo compreende um ou mais agentes antiarrítmicos, e

c. opcionalmente um ou mais revestimentos de barreira entre a forma de dosagem de unidade e o um ou mais revestimentos externos, e

d. opcionalmente um revestimento de selo na forma de dosagem de unidade.

10 2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o um ou mais revestimentos externos são formulados para liberação imediata, liberação demorada/entérica ou liberte prolongada do um ou mais agentes antiarrítmicos.

15 3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que um ou mais revestimentos de barreira são formulados para liberação entérica/demorada dos ácidos graxos de ômega-3, ou como uma camada protetora não funcional.

20 4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a forma de dosagem de unidade é uma cápsula de gelatina macia, uma cápsula de gelatina dura, ou um comprimido.

25 5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o um ou mais agentes antiarrítmicos são selecionados de quinidina, procainamida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, tocainida, fenitoína, encainida, flecainida, moricizina, propafenona, esmolol, propranolol, acebutolol, sotalol, metoprolol, amiodarona, azimilida, bretílio, clofílio, dofetilida, tedisamil, ibutilida, sematilida, dronaderona, RSD-1235, sotalol, verapamil, mibefradil, diltiazem, adenosina, digoxina, GYKI-16638, CPU-86017, EGIS-7229, KCB-328, L-768673, RWJ-28810, NIP-151, NS-1643, KB-R7943, ATI-2001, AL-275, Cardiossem, KMUP-880708, SLV-316, TY-10835, AZD-1305, CLN-93, PQ-1006, SAR-114646, S-2646, XEN-501, CVT-3619, TRC-30X, AVE-1231, DL-017, PJ-875, pirmenol, moracizina, pilsicainida, nifekalant, dexsotalol, landiolol, nifedipina, ATI-2042, AVE-0118, nibentan, estobadina, YM-758, SSR-149744, rotigaptida, tedisamil, e tecadenosona.

30 6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o um ou mais agentes antiarrítmicos são selecionados de propafenona, flecainida, amiodarona, azimilida, dronaderona, RSD-1235, sotalol, ibutilida, dofetilida, ATI-2042, AVE-0118, nibentan, estobadina, YM-758, SSR-149744, rotigaptida, tedisamil, e tecadenosona.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA**

pele fato de que compreende de cerca de 0,5 mg a cerca de 1000 mg de um ou mais agentes antiarrítmicos.

5 8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que os ácidos graxos de ômega-3 contêm pelo menos cerca de 70% de EPA e DHA.

9. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende cerca de 0,1 g a cerca de 10 g de ácidos graxos de ômega-3.

10 10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o pelo menos um revestimento externo que compreende um ou mais agentes antiarrítmicos é pulverizado sobre a forma de dosagem de unidade ao mesmo tempo em que controlando a taxa de deposição de revestimento e controlando a temperatura durante o processo de revestimento para produzir uma forma de dosagem de unidade revestida fisicamente e quimicamente estável.

15 11. Composição farmacêutica em forma de dosagem de unidade, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma suspensão heterogênea ou uma solução essencialmente homogênea de um ou mais agentes antiarrítmicos em um sistema solvente que compreende ácidos graxos de ômega-3.

20 12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADA** pelo fato de que os ácidos graxos de ômega-3 contêm pelo menos cerca de 70% de EPA e DHA.

25 13. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição farmacêutica compreende uma suspensão heterogênea de partículas essencialmente inertes contendo um ou mais agentes antiarrítmicos.

30 14. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADA** pelo fato de que pelo menos cerca de 80% do um ou mais agentes antiarrítmicos estão presentes como partículas sólidas na suspensão.

35 15. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição farmacêutica compreende uma solução essencialmente homogênea.

16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADA** pelo fato de que menos que cerca de 10% do um ou mais agentes antiarrítmicos são não dissolvidos no sistema solvente.

17. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sistema solvente adicionalmente compreende pelo menos um solubilizante em uma quantidade de 50% ou menos em peso/peso com base no peso total do sistema de solvente.

18. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADA** pelo fato de que não mais que 10% de um ou mais agentes antiarrítmicos dissolvidos precipitam fora da solução essencialmente homogênea quando a composição farmacêutica é armazenada a temperatura ambiente e 60% de umidade relativa durante um período de pelo menos um mês.

19. Método, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para tratar um paciente tendo uma ou mais condições selecionadas do grupo que consiste em hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, doença cardíaca coronária (CHD), parada cardíaca, arritmias cardíacas, fibrilação atrial, fibrilação atrial paroxística, demência isquêmica, distúrbios relacionados com a coagulação, nefropatia, distúrbios cognitivos, doenças inflamatórias, síndrome metabólica, doença vascular, doença aterosclerótica e condições relacionadas, dislipidemia e condições relacionadas, doença renal, colesterol total elevado (total-C), colesterol de lipoproteína de baixa densidade elevada (LDL-C), apolipoproteína elevada (Apo B), colesterol de lipoproteína de alta densidade baixa (HDL-C), tumores benignos e malignos associados ao colesterol, o tratamento e/ou prevenção e/ou redução de eventos cardíacos e/ou de eventos cardiovasculares e/ou de eventos vasculares e/ou de sintomas, e a redução de níveis de colesterol e triglicérido, e/ou qualquer outra condição que se beneficie do tratamento com tais combinações, ao mesmo tempo em que compreendendo administrar ao paciente uma quantidade efetiva de um ou mais agentes antiarrítmicos e ácidos graxos de ômega-3.

RESUMO

“TRATAMENTO COM ANTIARRÍTMICOS E ÁCIDOS GRAXOS DE ÔMEGA-3 E UM PRODUTO DE COMBINAÇÃO DESTES”

5 Combinações de um ou mais agentes antiarrítmicos com misturas de ácidos graxos de ômega-3, métodos para administrar tais combinações, e dosagens de unidade de tais combinações.