



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0810697-5 A2



(22) Data do Depósito: 02/05/2008

(43) Data da Publicação Nacional: 13/11/2008

(54) Título: FORMULAÇÕES ORAIS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE COMPOSTOS DE MODULAÇÃO DE CANAL DE ÍON E MÉTODOS RELACIONADOS À PREVENÇÃO DE ARRITMIA

(51) Int. Cl.: A61K 9/20; A61P 9/06; A61K 31/402.

(30) Prioridade Unionista: 01/08/2007 US 61/066.156; 04/05/2007 US 60/916.129; 05/03/2008 US 61/034.119; 17/03/2008 US 61/037.198.

(71) Depositante(es): CARDIOME PHARMA CORP..

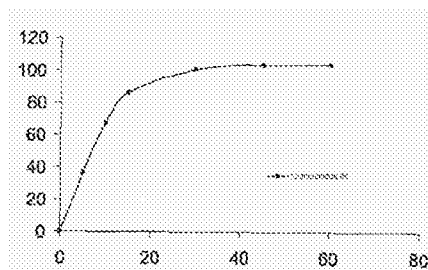
(72) Inventor(es): JEFFERY JEROME WHEELER; GREGORY N. BEATCH.

(86) Pedido PCT: PCT US2008062551 de 02/05/2008

(87) Publicação PCT: WO 2008/137778 de 13/11/2008

(85) Data da Fase Nacional: 04/11/2009

(57) Resumo: FORMULAÇÕES ORAIS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE COMPOSTOS DE MODULAÇÃO DE CANAL DE ÍON E MÉTODOS RELACIONADOS À PREVENÇÃO DE ARRITMIA A presente invenção fornece métodos de tratamento e prevenção de arritmia e outras doenças ou distúrbios, usando compostos moduladores de canal de íon, incluindo cloridrato vernakalant. A presente invenção ainda provê dosagens e formulações de liberação controlada de cloridrato de vernakalant, que são eficazes na prevenção de arritmia. Determinados métodos e formulações da presente invenção são adaptados para o tratamento e prevenção de arritmia e outras doenças ou distúrbios em indivíduos identificados como tendo metabolismo de medicamento alterado devido a polimorfismo do gene que codifica o citocromo P450 2D6 .



“FORMULAÇÕES ORAIS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE COMPOSTOS DE MODULAÇÃO DE CANAL DE ÍON, MÉTODOS E USOS RELACIONADOS À PREVENÇÃO DE ARRITMIA”

REFERÊNCIA CRUZADA COM A SOLICITAÇÃO RELACIONADA

5 Esta solicitação reivindica o benefício de acordo com a 35 U.S.C. § 119(e) da solicitação de patente provisória americana número 60/916.129, depositada em 4 de maio de 2007; solicitação de patente americana provisória nº 61/066.156, depositada em 1 de agosto de 2007; solicitação de patente provisória americana de número 61/034.119, depositada em 5 de março de 2008; e a solicitação de patente americana provisória nº 61/037.198, depositada em 17 de março de 2008; onde estas (quatro) solicitações provisórias são incorporadas aqui como referência nas suas integridades.

ANTECEDENTES

Campo técnico

15 A invenção atual é direcionada para formulações orais de liberação controlada de compostos de modulação de canal de íon ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, incluindo formas de dosagem unitária para administração oral. Além disso, a invenção atual é direcionada para métodos de utilização destes compostos, formulações, e formas de dosagem unitária no tratamento e prevenção de arritmia e outras doenças, especialmente em fibrilação atrial em mamíferos, de preferência, em seres humanos.

20 Descrição da arte relacionada

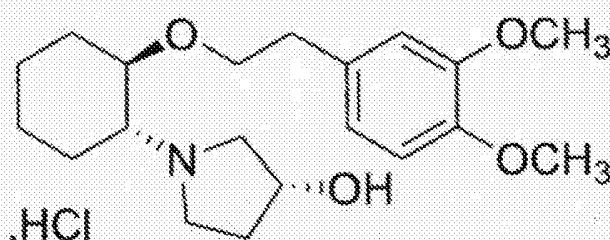
As arritmias são ritmos anormais do coração. O termo "arritmia" refere-se a um desvio da sequência normal de iniciação e condução de impulsos elétricos que fazem com que o coração bata. As arritmias poderão ocorrer na atria ou nos ventrículos. As arritmias atriais são largamente espalhadas e relativamente benignas, apesar delas colocarem o indivíduo em um risco maior de infarto e falhas do coração. As arritmias ventriculares tipicamente são menos comuns, mas com muita frequência são fatais.

A fibrilação atrial é a arritmia mais comum encontrada na prática clínica. Estima-se que 2,2 milhões de indivíduos nos EUA têm fibrilação atrial paroxismal ou persistente. A prevalência da fibrilação atrial é estimada como sendo de 0,4% da população geral, e aumenta com a idade. A fibrilação atrial usualmente é associada com a idade e a condição física geral, ao contrario de um evento cardíaco específico, como é, com frequência, o caso com a arritmia ventricular. Embora não ameaçando diretamente a vida, as arritmias atriais podem provocar desconforto e podem levar a infarto ou falha congestiva do coração, e aumentar a morbidez geral.

35 Existem duas estratégias terapêuticas gerais utilizadas no tratamento de indivíduos com fibrilação atrial. Uma estratégia é permitir que a fibrilação atrial continue e controlar a velocidade de resposta ventricular, reduzindo a condução através do nóduo atrioventricular

(AV) com digoxina, bloqueadores de canal de cálcio ou beta- bloqueadores; isto é referido como controle de velocidade. A outra estratégia, conhecida como controle do ritmo, procura converter a fibrilação atrial e então manter o ritmo normal do sinus, dessa forma tentando evitar a morbidez associada com a fibrilação atrial crônica. A principal desvantagem da estratégia de controle do ritmo é relacionada com a toxidez e o potencial pró-arritmico dos fármacos anti-arrítmicos usados nesta estratégia. A maioria dos fármacos utilizados atualmente para evitar arritmias atriais ou ventriculares tem efeitos no músculo inteiro do coração, incluindo ambos os tecidos saudáveis e os danificados. Estes fármacos, que bloqueiam globalmente os canais de íons no coração, há muito tempo são associados com arritmia ventricular de ameaça à vida, levando a uma mortalidade aumentada, ao invés de reduzida, em grandes populações de indivíduos. Existe portanto uma necessidade reconhecida a longo tempo por fármacos anti-arrítmicos que sejam mais seletivos para o tecido responsável pela arritmia, deixando que o resto do coração funcione normalmente com menos probabilidade de provocar arritmias ventriculares.

Uma classe específica de compostos de modulação de canal de íons seletiva para o tecido responsável pela arritmia foi descrita na patente americana de número 7.057.053, incluindo o composto de modulação de canal de íon conhecido como cloridrato de vernakalant. O cloridrato de vernakalant é o nome não proprietário adotado pelo conselho de nomes adotados dos Estados Unidos (USAN) para o composto de modulação de canal de íon (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-cicloexano monoclórato, cujo composto tem a seguinte fórmula:



Cloridrato de vernakalant

O cloridrato de vernakalant também poderá ser referido como "vernakalan" aqui.

O cloridrato de vernakalant modifica a atividade elétrica atrial através de uma combinação de bloqueio dependente da concentração-, voltagem- e frequência dos canais de sódio e bloqueio dos canais de potássio, incluindo, por exemplo, a ativação ultra-rápida (I_{Kur}) e os canais transitórios para fora (I_{to}). Estes efeitos combinados prolongam a refratoriedade atrial e a condução atrial dependente da velocidade lenta. Este perfil único produz uma abordagem anti-fibrilatória efetiva adequada para a conversão da fibrilação atrial e a prevenção da fibrilação atrial.

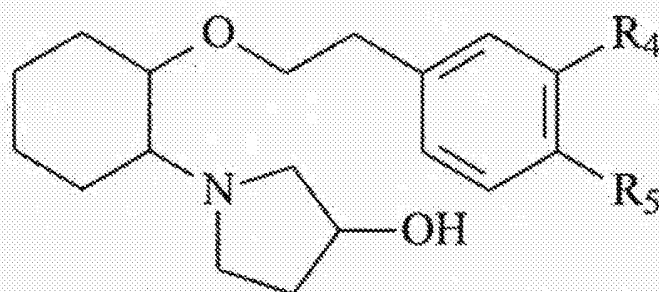
Embora tenham sido feitos avanços significativos no tratamento e conversão de ar-

ritmias, incluindo o desenvolvimento do cloridrato de vernakalant, permanece a necessidade na arte por métodos melhorados de prevenção de arritmias. Assim sendo, existe também uma necessidade por formulações de tabletes de liberação controlada de cloridrato de vernakalant, adequados para a prevenção de arritmia em mamíferos, de preferência, em seres humanos. Além disso, existe uma necessidade por métodos de tratamento e prevenção de arritmia em mamíferos que metabolizam fármacos anti-arrítmicos em velocidades diferentes, incluindo mamíferos tendo um genotipo de citocromo P450(CYP)2D6 associado com o metabolismo pobre de certos fármacos, incluindo certos fármacos anti-arrítmicos. A invenção atual atende a estas necessidades e produz outras vantagens relacionadas.

BREVE RESUMO

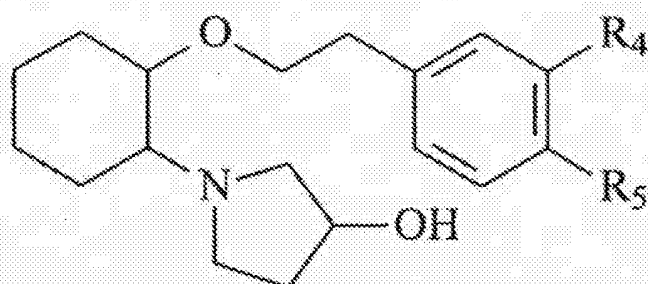
A invenção atual apresenta métodos novos para o tratamento ou prevenção de uma variedade de doenças e distúrbios com um composto de modulação de canal de íon, incluindo, por exemplo, compostos de modulação de canal de íon que são metabolizados pelo citocromo P450(CYP) 2D6.

Em uma realização, a invenção atual inclui um método de tratamento ou prevenção de arritmia em um mamífero, constituído de: (a) determinar se o mamífero é um metabolizador pobre do citocromo P450(CYP)2D6 (PM) ou um metabolizador extenso do citocromo P450(CYP)2D6; e (b) a administração ao mamífero de uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma composição composta de um composto de modulação de canal de íon tendo a estrutura:



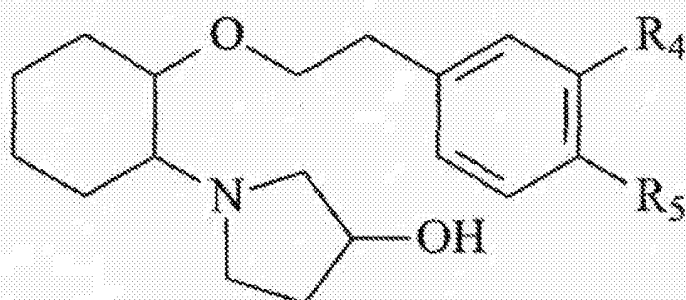
incluindo isômeros enantioméricos, diastereoméricos e geométricos isolados dos mesmos e misturas dos mesmos, ou um solvato ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e onde R_4 e R_5 independentemente são escolhidos de hidroxila e alcóxila C_1-C_6 .

Em uma outra realização, a invenção atual inclui um método de tratamento ou prevenção de arritmia em um mamífero, constituído de: (a) determinar se o mamífero é um metabolizador pobre do citocromo P450(CYP)2D6 (PM) ou é um metabolizador extenso do citocromo P450(CYP)2D6; e (b) a administração ao mamífero de uma quantidade de um composto de modulação de canal de íon suficiente para atingir uma concentração de plasma do sangue (C_{max}) entre cerca de 0,1 $\mu\text{g/ml}$ e cerca de 10 $\mu\text{g/ml}$ pelo menos durante algum tempo, onde o referido composto de modulação de canal de íon é constituído de um composto de modulação de canal de íon da fórmula:



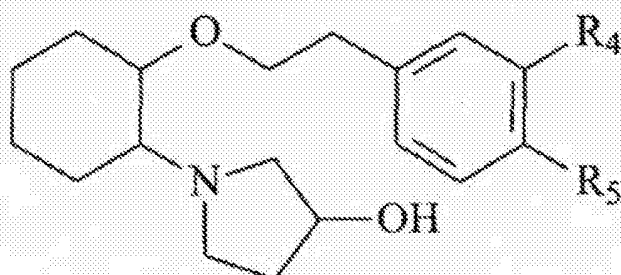
incluindo isômeros enantioméricos, diastereoméricos e geométricos isolados dos mesmos e misturas dos mesmos, ou um solvato ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; onde R_4 e R_5 independentemente são escolhidos de hidroxila e alcóxila C_1-C_6 .

Em uma realização relacionada, a invenção atual apresenta um método de tratamento ou prevenção de arritmia em um mamífero, que é um metabolizador pobre do citocromo P450(CYP)2D6, constituído de: (a) identificação do mamífero como um PM do citocromo P450(CYP)2D6; e (b) a administração ao mamífero de uma quantidade terapêuticamente efetiva de uma composição composta de um composto de modulação de canal de íon tendo a estrutura:



incluindo os isômeros enantioméricos, diastereoméricos e geométricos isolados dos mesmos e misturas dos mesmos, ou um solvato ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos; onde R_4 e R_5 independentemente são escolhidos de hidroxila e alcóxila C_1-C_6 .

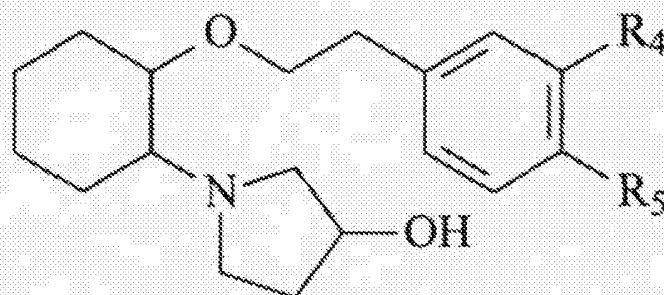
Em outra realização relacionada, a invenção atual inclui um método de tratamento ou prevenção de arritmia em um mamífero, que é um metabolizador extenso do citocromo P450(CYP)2D6 (EM), compreendendo: (a) a identificação do mamífero como um EM de citocromo P450(CYP)2D6; e (b) a administração ao mamífero de uma quantidade terapêuticamente efetiva de uma composição constituída de um composto de modulação de canal tendo a estrutura:



incluindo os isômeros enantioméricos, diastereoméricos e geométricos isolados dos

mesmos e misturas dos mesmos, ou um solvato ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos; onde R_4 e R_5 independentemente são escolhidos de hidroxila e alcoxila C_1-C_6 .

Em uma outra realização, a invenção atual inclui um método de prevenção de uma arritmia em um mamífero, constituído de: (a) a identificação de um mamífero com risco de arritmia; (b) a determinação se o mamífero é um metabolizador extenso do citocromo P450(CYP)2D6 (EM); e (c) a administração ao mamífero de uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma composição constituída de um composto de modulação de canal de íon tendo a estrutura:



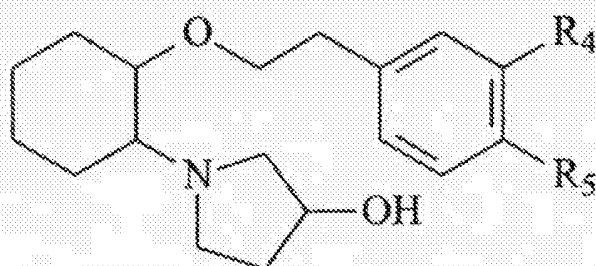
incluindo os isômeros enantioméricos, diastereoméricos e geométricos isolados dos mesmos e misturas dos mesmos, ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos; onde R_4 e R_5 independentemente são escolhidos de hidroxila e alcoxila C_1-C_6 , e onde o referido composto é administrado ao mamífero a longo prazo.

Em uma realização específica, o composto é administrado oralmente.

Ainda em outra realização relacionada, a invenção atual inclui um método de identificação de um mamífero para excluir o mesmo de tratamento a longo prazo com um composto de modulação de canal de íon que é metabolizado pelo citocromo P450(CYP)2D6 que é constituído por: determinar se o mamífero é um metabolizador pobre do citocromo P450(CYP)2D6 (PM).

Em uma outra realização, a invenção atual apresenta um método de tratamento ou prevenção de uma arritmia em um mamífero, constituído de: (a) identificar se o mamífero é um EM do citocromo P450(CYP)2D6 ou um PM do citocromo P450(CYP)2D6; e (b) a administração ao mamífero de uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma composição constituída de um composto de modulação de canal de íon

tendo a estrutura:



incluindo os isômeros enantioméricos, diastereoméricos e geométricos isolados dos

mesmos e misturas dos mesmos, ou um solvato ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos; onde R_4 e R_5 independentemente são escolhidos de hidroxila e alcoxila C_1-C_6 , se o mamífero é identificado como um EM do citocromo P450(CYP)2D6.

De acordo com várias realizações dos métodos da invenção atual, a administração é através de administração oral, tópica, parenteral, sublingual, retal, vaginal, ou intranasal.

Em realizações específicas, a administração parenteral é injeção subcutânea, injeção intravenosa, injeção intramuscular, injeção epidural, injeção intra-externa, ou infusão.

Em realizações específicas, a administração oral é constituída da administração de uma forma de dosagem oral escolhida de um pó, um grânulo, um tablete comprimido, uma pilula, uma cápsula, uma hóstia, uma goma de mascar, uma pastilha, e um expectorante.

Em certas realizações dos métodos da invenção atual, a arritmia é arritmia atrial. Em uma realização, a arritmia atrial é fibrilação atrial.

Em certas realizações dos métodos da invenção atual, a arritmia é arritmia ventricular. Em uma realização, a arritmia ventricular é fibrilação ventricular. Em uma realização, a fibrilação ventricular ocorre durante isquemia aguda.

Em realizações relacionadas dos métodos da invenção atual, a arritmia é uma arritmia pós-cirúrgica.

Em outras realizações relacionadas, a arritmia é uma arritmia recorrente em um mamífero que anteriormente sofreu uma ou mais arritmias.

Em realizações adicionais dos métodos da invenção atual, a concentração total do composto de modulação de canal de íon no plasma do sangue do mamífero após a administração tem uma concentração média do mesmo entre cerca de 1 ng/ml a cerca de 10 µg/ml e/ou uma concentração constante de cerca de 1 ng/ml a cerca de 10 µg/ml. Em uma realização relacionada, a concentração total do composto de modulação de canal de íon no plasma do sangue do mamífero após a administração tem uma concentração média do mesmo entre cerca de 0,3 µg/ml e cerca de 3 µg/ml e/ou uma concentração constante entre cerca de 0,3 µg/ml e cerca de 3 µg/ml.

Em realizações específicas dos métodos da invenção atual, o composto de modulação de canal de íon é administrado em duas ou mais doses.

Em realizações relacionadas dos métodos da invenção atual, o composto de modulação de canal de íon é administrado em uma ou mais doses de uma formulação de tablete constituída do composto de modulação de canal de íon e pelo menos um polímero de sistema de matriz hidrofílica, como por exemplo, carbômero, maltodextrina, hidroxietilcelulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metil celulose, e polioxoacetato.

Em uma realização dos métodos da invenção atual, o composto de modulação de canal de íon é administrado em uma dosagem de cerca de 50 - 1.500 mg por dia.

A invenção atual também apresenta, em outra realização, um método de aumento

da biodisponibilidade em um mamífero de um composto de modulação de canal de íon que é metabolizado pelo citocromo P450, que é constituído da administração ao referido mamífero do composto de modulação de canal de íon de uma quantidade efetiva do composto de inibição do citocromo P450.

Em uma realização relacionada, a invenção atual inclui um método de identificação de um mamífero adequado para o tratamento a longo prazo com um composto de modulação de canal de íon que é metabolizado pelo citocromo P450(CYP)2D6 constituído por: (a) a identificação de um mamífero com risco de arritmia; e (b) determinar se o mamífero é um metabolizador extenso do citocromo P450(CYP)2D6 (EM). Em certas realizações, a arritmia é uma arritmia recorrente ou uma arritmia pós-operatória. Em realizações específicas, o mamífero anteriormente sofreu uma ou mais arritmias.

Em realizações específicas dos métodos da invenção atual, o composto de modulação de canal de íon é o cloridrato de P450(CYP)2D6.

Em uma realização, a invenção atual apresenta um método de prevenção de uma arritmia em um mamífero, constituído da administração oral ao mamífero de uma quantidade efetiva de uma formulação de tablete de liberação controlada composto de cloridrato de P450(CYP)2D6 e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis durante um período de tempo. Em várias realizações, a quantidade de cloridrato de P450(CYP)2D6 administrada ao mamífero é maior do que 600 mg/dia, entre 600 mg/dia e 1.800 mg/dia, ou cerca de 1.000 mg/dia. Em realizações específicas, o período de tempo é maior do que 48h, maior do que uma semana, maior do que 30 dias, ou maior do que 90 dias. Em realizações específicas de formulações usadas de acordo com a invenção atual, pelo menos um ou mais dos excipientes farmacologicamente aceitáveis é um polímero de sistema de matriz hidrofílica escolhido do grupo consistindo de carbômero, maltodextrina, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, e hidroxipropil metil celulose, e polioxoacetato. Em uma realização específica, a formulação de tablete de liberação controlada é composta por: cerca de 250 mg de cloridrato de vernakalant; cerca de 100 mg de hidroxipropil metil celulose; cerca de 25 mg de amido pré-gelatinizado; cerca de 75 mg de celulose microcristalina silicificada; cerca de 67,5 mg de monodrato de lactose; cerca de 3,75 mg de ácido esteárico; e cerca de 3,75 mg de estearato de magnésio. Em outra realização específica, a formulação de tablete de liberação controlada é constituída de cerca de 300 mg de cloridrato de vernakalant; cerca de 120 mg de hidroxipropil metil celulose; cerca de 30 mg de amido pré-gelatinizado; cerca de 90 mg de celulose microcristalina silicificada; cerca de 81 mg de monodrato de lactose; cerca de 4,5 mg de ácido esteárico; e cerca de 4,5 mg de estearato de magnésio. Em outra realização específica, a formulação de tablete de liberação controlada é constituída por: cerca de 300 mg de cloridrato de vernakalant; cerca de 150 de cetostearil álcool; cerca de 105 mg de celulose microcristalina silicificada; cerca de 111 mg de monodrato de lactose; cerca de 4,5 mg de

ácido esteárico; e cerca de 4,5 mg de estearato de magnésio.

Em várias realizações dos métodos da invenção atual, a quantidade efetiva da formulação de tablete de liberação controlada é administrada ao mamífero em duas ou mais doses por dia. Em uma realização, a quantidade efetiva da formulação de tablete de liberação controlada é administrada ao mamífero em duas doses por dia, onde cada dose é composta de cerca de 500 mg de cloridrato de vernakalant. Em outras realizações, a quantidade efetiva da formulação de tablete de liberação controlada é administrada em duas doses por dia, onde cada dose é composta de cerca de 300 mg de cloridrato de vernakalant.

Em outra realização relacionada, a invenção atual inclui uma forma de dosagem unitária do cloridrato de vernakalant, composta entre 150 mg e 300 mg de cloridrato de vernakalant. Em uma realização, a forma de dosagem unitária é composta de cerca de 250 mg de cloridrato de vernakalant. Em outra realização, a forma de dosagem unitária é composta de cerca de 250 mg de cloridrato de vernakalant. Em uma outra realização, a forma de dosagem unitária é composta de cerca de 300 mg de cloridrato de vernakalant. Em outra realização, a forma de dosagem unitária é composta de cerca de 500 mg de cloridrato de vernakalant.

Em uma outra realização relacionada, a invenção atual apresenta uma formulação de tablete de liberação controlada de cloridrato de vernakalant, composta de cerca de 250 mg de cloridrato de vernakalant; cerca de 100 mg de hidroxipropil metil celulose; cerca de 25 mg de amido pré-gelatinizado; cerca de 75 mg de celulose microcristalina silicificada; cerca de 67,5 mg de monoidrato de lactose; cerca de 3,75 mg de ácido esteárico; e cerca de 3,75 mg de estearato de magnésio.

Em outra realização relacionada, a invenção atual apresenta uma formulação de tablete de liberação controlada de cloridrato de vernakalant constituída por: cerca de 300 mg de cloridrato de vernakalant; cerca de 120 mg de hidroxipropil metil celulose; cerca de 30 mg de amido pré-gelatinizado; cerca de 90 mg de celulose a microcristalina silicificada; cerca de 81 mg de monoidrato de lactose; cerca de 4,5 mg de ácido esteárico; e cerca de 4,5 mg de estearato de magnésio.

Ainda em outra realização relacionada, a invenção atual apresenta uma formulação de tablete de liberação controlada do cloridrato de vernakalant constituída por: cerca de 300 mg de cloridrato de vernakalant; cerca de 150 mg de cetoestearil álcool; cerca de 105 mg de celulose microcristalina silicificada; cerca de 111 mg de monoidrato de lactose; cerca de 4,5 mg de ácido esteárico; e cerca de 4,5 mg de estearato de magnésio.

Em certas realizações dos métodos da invenção atual, a arritmia é uma arritmia recorrente. Em outras realizações, a arritmia é uma arritmia pós-operativa.

Em uma outra realização, a invenção atual inclui um método de prevenção ou postergação da recorrência de uma arritmia em um mamífero, constituído pela administração

oral ao mamífero de uma quantidade efetiva de cloridrato de vernakalant, onde o referido cloridrato de vernakalant é administrado ao mamífero em uma dosagem de cerca de 500 mg b.i.d. Em uma realização, o cloridrato de vernakalant é administrado ao mamífero em uma formulação de tablete oral de liberação controlada, onde cada tablete é composto de cerca de 250 mg de cloridrato de vernakalant; cerca de 100 mg de hidroxipropil metil celulose; e cerca de 25 mg de amido pré-gelatinizado; cerca de 75 mg de celulose microcristalina silicificada; cerca de 67,5 mg de monidrato de lactose; cerca de 3,75 mg de ácido esteárico; e cerca de 3,75 mg de estearato de magnésio.

BREVE DESCRIÇÃO DAS DIVERSAS VISTAS DOS DESENHOS

A figura 1 mostra o perfil de dissolução de uma formulação de tablete de liberação imediata comparativa constituída de 100 mg do ingrediente ativo ao longo do tempo.

A figura 2 é um gráfico mostrando a ausência de efeito do vernakalant oral sobre o intervalo QTc ao longo de 30 dias.

A figura 3 é um gráfico detalhando a manutenção do ritmo do seio resultante do placebo de 300 ou 600 mg do vernakalant oral durante 30 dias.

A figura 4 apresenta gráficos detalhando os perfis de tempo- concentração média de plasma do cloridrato de vernakalant e seus metabolitos depois da infusão IV em metabolizadores extensos (EMa; figura 4A) e metabolizadores pobres (PMs; figura 4B). G indica glucuronideo ou glucuronizado.

A figura 5 apresenta gráficos detalhando os perfis de tempo- concentração média de plasma do cloridrato de vernakalant e seus metabolitos depois da administração oral em EMs (figura 5A) e PMs (figura 5B).

A figura 6 é um gráfico de barras mostrando a excreção da rádio- atividade na urina e fezes depois de infusão IV ou administração oral do cloridrato de vernakalant-¹⁴C.

A figura 7 apresenta um diagrama do metabolismo do vernakalant em EMs e PMs.

A figura 8 apresenta gráficos detalhando o efeito do genótipo CYP2D6 sobre a C_{max} do cloridrato de vernakalant (figura 8A) e AUC₀₋₉₀ (figura 8B).

DESCRIÇÃO DETALHADA

O cloridrato de vernakalant é um fármaco anti-arritmico mostrado anteriormente como um bloqueador de canais de sódio e ativação prévia de canais de potássio para prolongar a refratoriedade atrial e converter a fibrilação atrial (AF) no ritmo do seio quando administrada intravenosamente. Em uma experiência aleatória, controlada, de pacientes com início recente de AF ou agitação atrial, o cloridrato de vernakalant acabou com a arritmia atrial em 61%, comparado com um término de 5% com placebo ($p < 0,0005$).

A invenção atual é baseada, em parte, em testes clínicos que demonstram que o cloridrato de vernakalant administrado oralmente evita a recorrência de arritmia. Conforme descrito nos exemplos anexos, dosagens orais apropriadas de formulações de cloridrato de

vernakalant em pacientes com AF sintomático foram capazes de manter o ritmo do seio depois da conversão a partir do AF. Assim sendo, a invenção atual apresenta métodos de prevenção de arritmia, assim como formas de dosagens unitárias de cloridrato de vernakalant adaptado para administração oral, e regimes de doses orais efetivas na prevenção de arritmia.

A invenção atual é também direcionada para formulações de tabletes de liberação controlada, compreendendo uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de modulação de canal de íon, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Especialmente, a invenção atual é direcionada para formulações de tabletes de liberação controlada compostas de uma quantidade terapeuticamente efetiva do cloridrato de vernakalant e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados para formulações de liberação controlada, os quais, com a administração oral dos mesmos, são efetivos na prevenção de arritmia em mamíferos, de preferência, em seres humanos. Em uma realização, as formulações de tablete de liberação controlada da invenção se destinam a ser administradas a um mamífero, de preferência, um ser humano, que sofreu anteriormente uma ou mais arritmias, ou que é considerado com risco de arritmia.

Conforme descrito aqui, descobriu-se que o cloridrato de vernakalant era metabolizado principalmente pelos citocromo P450(CYP)2D6 (também referido como CYP2D6), com o composto 2I (descrito aqui; figura 7)) sendo o metabolito principal produzido por 4-O-demetilação mediada por CYP2D6. Outros metabolitos incluem uma glucuronização direta, um composto 3-O-demetilado (composto 3; figura 7), e um diastereomero vernakalant (composto 4; figura 7).

O CYP2D6 é submetido a polimorfismo genético que pode influenciar a farmacocinética e a disposição de fármacos que dependem do mesmo para o metabolismo; estas diferenças podem afetar a sua eficácia ou segurança (Kirchheiner, J. e Seeringer, A. Biochi A. Biophys. Acta 1770: 489 - 494 (2007)). Na maioria dos indivíduos, referidos como metabolizadores extensos (EMs), os fármacos são metabolizados efetivamente pelo CYP2D6. No entanto, pessoas que contêm um conjunto homoziguo de um polimorfismo CYP2D6 que faz com que a isoenzima se torne inefetiva, são considerados metabolizadores pobres (PMs); aproximadamente 7% de brancos e 1% de asiáticos são PMs (Bertilsson, L. Clin. Pharmacokinet. 29:192-209 (1995)).

A invenção atual é baseada, parcialmente, na descoberta de que a disposição e o perfil metabólico do cloridrato de vernakalant dependem do genótipo do citocromo P450 (CYP)2D6 de um indivíduo. Conforme descrito nos exemplos anexos, o cloridrato de vernakalant sofreu uma rápida e extensa distribuição durante a infusão, com um volume médio constante de distribuição de 123,1 litros para metabolizadores extensos (EMs) e 112,7 litros

para metabolizadores pobres (PMs), o que resultou em valores de C_{max} semelhantes em EMs e PMs com IV, mas não por dosagem oral. O cloridrato de vernakalant foi metabolizado rapidamente e extensamente para um metabolito 4-O-demetilado com a glucuronização em EMs CYP2D6, enquanto que a glucuronização direta predominou nos PMs CYP2D6. Vários metabolitos menores também foram detectados no plasma em níveis maiores nos PMs do que nos EMs. A depuração mais lenta em PMs contribuiu para a sua exposição geral do fármaco 3 e 6 vezes maior (IV e dosagem oral, respectivamente). A recuperação urinária do cloridrato de vernakalant não alterado era maior em PMs também, e suportaram a farmacocinética e o perfil metabólico visto no plasma.

Como a farmacocinética e o metabolismo do cloridrato de vernakalant depende do genótipo CYP2D6, o genótipo de um paciente para o qual o cloridrato de vernakalant é administrado poderá ser clinicamente significativo, especialmente durante a administração a longo prazo ou crônica, do cloridrato de vernakalant (por exemplo, para evitar a arritmia ou a recorrência da arritmia). Assim sendo, a invenção atual apresenta métodos de tratamento e de prevenção de arritmia com cloridrato de vernakalant e outros compostos de modulação de canal de íon, que incluem a determinação do genótipo CYP2D6 (por exemplo, PM ou EM) de um paciente. Além disso, a invenção atual apresenta métodos específicos para o tratamento ou prevenção de arritmia em pacientes PM ou EM, incluindo métodos de obtenção de níveis de plasma do sangue terapeuticamente efetivos em cada uma destas populações de pacientes, assim como regimes de dosagem específicos para cada população de pacientes.

Os métodos da invenção atual poderão ser aplicados para o tratamento ou prevenção de qualquer doença ou distúrbio que se beneficiará do tratamento com um ou mais compostos de modulação de canal de íon descritos aqui, incluindo aqueles compostos de modulação de canal que são metabolizados pelo CYP2D6.

Embora os métodos da invenção atual sejam especialmente vantajosos para o tratamento e a prevenção de arritmia, eles também poderão ser utilizados para o tratamento ou prevenção de outras doenças, incluindo, por exemplo, doenças cardiovasculares e doenças e distúrbios associados com inflamação. Exemplos de doenças e condições específicas para os quais os métodos da invenção atual poderão ser aplicados, incluem: arritmia, doenças do sistema nervoso central, doenças cardiovasculares, convulsão, espasmos epiléticos, depressão, ansiedade, esquizofrenia, doença de Parkinson, distúrbios respiratórios, fibrose cística, asma, tosse, inflamação, artrite, alergias, distúrbios gastrointestinais, incontinência urinária, síndrome do intestino irritável, doenças cardiovasculares, isquemias cerebrais ou do miocárdio, hipertensão, síndrome do QT- longo, infarto, enxaqueca, doenças oftalmológicas, diabetes mellitus, miopatias, miotonia de Becker, miastenia grave, paramiotonia congênita, hipertermia maligna, paralisia hipercalemica periódica, miotonia de Thomsen, distúrbios

autoimune, rejeição de enxerto em transplante de órgão ou transplante de medula do osso, falha cardíaca, hipotensão, doença de Alzheimer ou outro distúrbio mental, esclerose múltipla, ferimento na coluna espinhal, e alopecia.

Exemplos de doenças ou distúrbios cardiovasculares específicos que poderiam ser tratados ou evitados pelos métodos da invenção atual incluem, mas não são limitados a: arritmia, arritmia atrial, fibrilação atrial, agitação atrial, arritmia ventricular, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, infarto do miocárdio, isquemia do miocárdio, arritmia induzida pela oclusão da artéria coronária, isquemia do miocárdio, inflamação do miocárdio, arritmia pós-operativa (por exemplo, após cirurgia cardíaca como CABG). Em certas realizações, os métodos poderão ser utilizados para o tratamento ou prevenção de fibrilação atrial prolongada (fibrilação atrial de mais de 72h e menos de 6 meses de duração) ou fibrilação atrial crônica. Estes métodos também poderão ser utilizados para a prevenção da recorrência de uma arritmia em um animal de sangue quente tendo sofrido previamente uma ou mais arritmias ou que é considerado com risco de arritmia, por exemplo, durante ou após um procedimento cirúrgico.

Conforme utilizado aqui, a não ser que o contexto mostre claramente de outra forma "tratamento", e palavra semelhante como "tratado", "tratando", etc. é uma abordagem para a obtenção dos resultados benéficos desejados, incluindo, de preferência, resultados clínicos. O tratamento pode envolver opcionalmente a melhoria dos sintomas da doença ou da condição, ou o retardo da progressão da doença ou condição (por exemplo, arritmia).

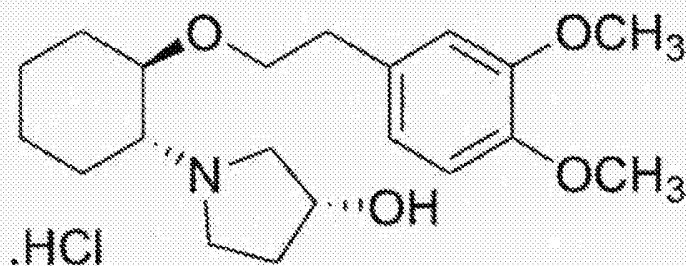
Conforme usado aqui, a não ser que o contexto mostre claramente de outra forma, "prevenção", e palavras semelhante como "prevenido", "prevenindo", etc. é uma abordagem para a prevenção do início ou da recorrência de uma doença ou condição ou prevenção da ocorrência ou recorrência dos sintomas de uma doença ou condição, ou opcionalmente uma abordagem para retardar o início ou recorrência de uma doença ou condição ou retardar a ocorrência ou recorrência dos sintomas de uma doença ou condição. Conforme utilizado aqui, "prevenção" e palavras semelhantes, também incluem a redução da intensidade, efeito, sintomas e/ou apreensão com uma doença ou condição antes do início ou da recorrência da doença ou condição.

Conforme utilizado aqui, uma "quantidade efetiva" ou uma "quantidade terapeuticamente efetiva" de uma substância é aquela quantidade suficiente para afetar um efeito biológico desejado, como os resultados benéficos, incluindo os resultados clínicos. Por exemplo, no contexto do tratamento de uma arritmia utilizando os métodos da invenção atual, uma quantidade efetiva de um composto de modulação de íon é aquela quantidade suficiente para reduzir o limite mínimo de energia de desfibrilação requerido para converter a arritmia em um ritmo normal.

A. Compostos de modulação de canal de íon

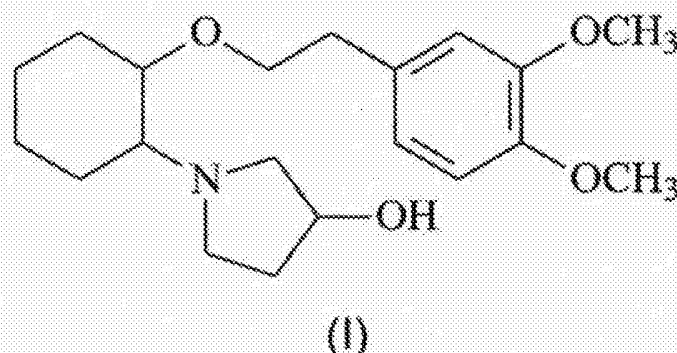
Geralmente, um composto de modulação de canal de íon capaz de tratar ou prevenir a arritmia ou qualquer outra doença ou distúrbio, incluindo aquelas especificamente descritas aqui, poderá ser utilizado nos métodos, formulações, e formas de dosagem unitária da invenção atual.

Conforme mencionado acima, em uma realização específica, o composto de modulação de canal de íon é o cloridrato de vernakalant, cujo composto tem a seguinte fórmula:



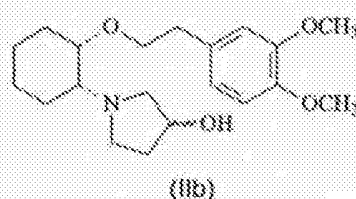
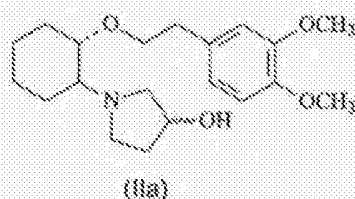
Cloridrato de vernakalant

Mais genericamente, o composto de modulação de canal de íon é qualquer forma de sal isomérico ou farmacologicamente aceitável de vernakalant, conforme representado pela seguinte fórmula (I):



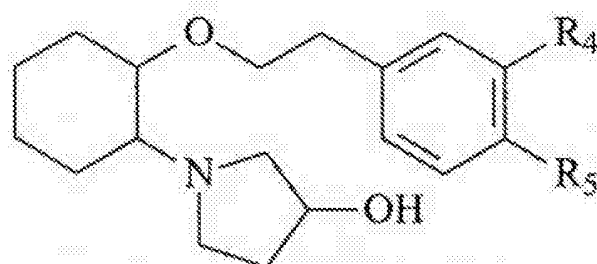
Incluindo os isômeros enantioméricos, diastereoméricos e geométricos isolados dos mesmos e misturas dos mesmos, ou um solvato ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em formas mais específicas da fórmula (I), o composto de modulação de canal de íon está em uma configuração trans- ou cis, conforme representado pelas fórmulas (IIa) e (IIb), respectivamente:



ou um solvato ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em termos mais gerais da fórmula (I), o composto de modulação de canal de íon é de acordo com a seguinte fórmula (Ia):

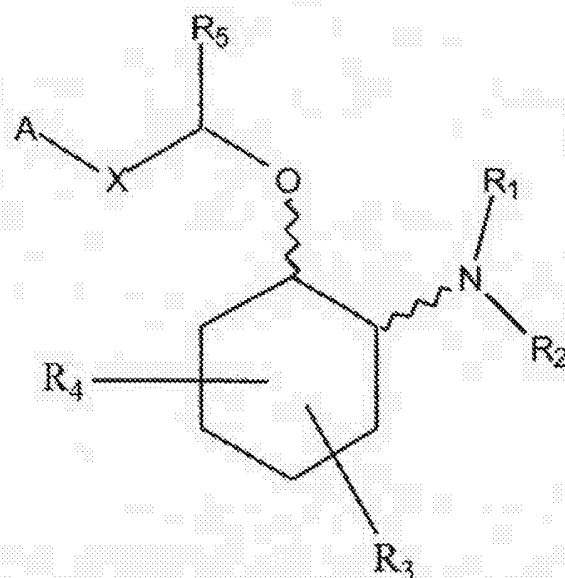


(Ia)

incluindo os isômeros enantioméricos, diastereoméricos e geométricos isolados dos mesmos e misturas dos mesmos, ou um solvato ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos;

onde R_4 e R_5 são escolhidos independentemente de hidroxila e alcoxila C_1-C_6 .

5 Em outras realizações, os compostos de modulação de canal de íon são representados pela fórmula (III):



(III)

ou um isômero ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo,

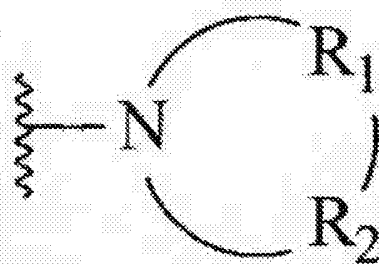
onde, independentemente em cada ocorrência,

X é escolhido de $-C(R_6, R_{14})-Y$, e $-C(R_{13})=CH-$;

10 Y é escolhido de uma ligação direta, O, S, e alqueno C_1-C_4 ; e

R_{13} é escolhido de hidrogênio, alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_6 , arila, e benzila;

R_1 e R_2 , quando juntos com o átomo de nitrogênio no qual eles são ligados diretamente na fórmula (III), formam um anel indicado pela fórmula (IV):



(IV)

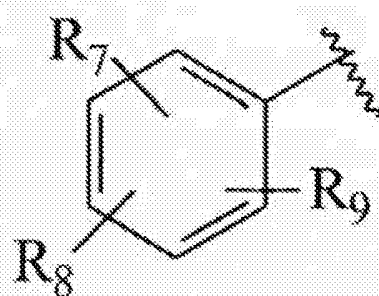
onde o anel da fórmula (IV) é formado a partir do nitrogênio conforme mostrado, assim como 3 a 9 átomos adicionais do anel escolhidos independentemente de carbono, nitrogênio, oxigênio, de enxofre; onde quaisquer dois átomos adjacentes do anel poderão ser unidos através de ligações simples ou duplas, e onde qualquer um ou mais dos átomos adicionais no anel de carbono poderá ser substituído com um ou dois substituintes escolhidos de hidrogênio, hidroxila, hidroxialquila C_1-C_3 , oxo, acila C_2-C_4 , alquila C_1-C_3 , alquilcarboxila C_2-C_4 , alcoxila C_1-C_3 , alcanoiloxila C_1-C_{20} , ou poderá ser substituído para formar um anel heterocíclico em espiral com 5 ou 6 membros contendo um ou dois heteroátomos escolhidos de oxigênio e enxofre; e quaisquer dois átomos adjacentes adicionais do anel de carbono poderá ser fundido com um anel carbocíclico C_3-C_8 , e qualquer um ou mais dos átomos adicionais de nitrogênio do anel poderão ser substituídos com substituintes escolhidos de hidrogênio, alquila C_1-C_6 , acila C_2-C_4 , hidroxialquila C_2-C_4 e alcoxi- alquila C_3-C_6 ; ou

R_1 e R_2 , quando juntos com o átomo de nitrogênio no qual eles são ligados diretamente na fórmula (III), poderão formar um sistema de anel bicíclico escolhido de 3-azabicyclo[3.2.2]nonan-3-il, 2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-2-il, 3-azabicyclo[3.1.0]-hexan-3-il, e 3-azabicyclo[3.2.0]-heptan-3-il;

R_3 e R_4 independentemente são ligados no anel de cicloexano mostrado na fórmula (III) nas posições 3-, 4-, 5- ou 6- e são escolhidos independentemente de hidrogênio, hidroxila, alquila C_1-C_6 , e alcoxila C_1-C_6 ;

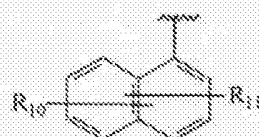
R_5 , R_6 e R_{14} são escolhidos independentemente de hidrogênio, alquila C_1-C_6 , arila e benzila;

A é escolhido de alquila C_7-C_{12} , um anel carbocíclico C_7-C_{13} , e sistemas de anel escolhidos das fórmulas (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) e (X):



(V)

onde R_7 , R_8 e R_9 independentemente são escolhidos de bromo, cloro, flúor, carboxila, hidrogênio, hidroxila, hidroximetila, metano- sulfonamido, nitro, sulfamila , trifluormetila, alcanoiloxila C_2-C_7 , alquila C_1-C_6 , alcoxila C_1-C_6 , alcoxicarbonila C_2-C_7 , tioalquila C_1-C_6 e $N(R_{15}, R_{16})$ onde R_{15} e R_{16} são escolhidos independentemente de hidrogênio, acetila, metanosulfonila e alquila C_1-C_6 ;



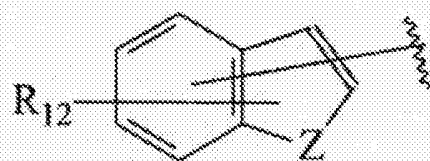
(VI)

and



(VII)

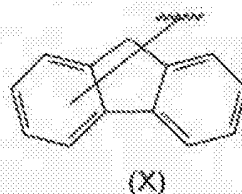
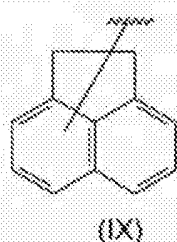
onde R_{10} e R_{11} são escolhidos independentemente de bromo, cloro, flúor, carboxila, hidrogênio, hidroxila, hidroximetila, metanosulfonamido, nitro, sulfamila, trifluormetila, alcanoiloxila C_2-C_7 , alquila C_1-C_6 , alcoxila C_1-C_6 , alcoxicarbonila C_2-C_7 , tioalquila C_1-C_6 , e $N(R_{15}, R_{16})$ onde R_{15} e R_{16} são escolhidos independentemente de hidrogênio, acetila, metanosulfonila, e alquila C_1-C_6 ;



(VIII)

onde R_{12} é escolhido de bromo, cloro, flúor, carboxila, hidrogênio, hidroxila, hidroximetila, metanosulfonamido, nitro, sulfamila, trifluormetila, alcanoiloxila C_2-C_7 , alquila C_1-C_6 , alcoxila C_1-C_6 , alcoxicarbonila C_2-C_7 , tioalquila C_1-C_6 , e $N(R_{15}, R_{16})$ onde R_{15} e R_{16} são escolhidos independentemente de hidrogênio, acetila, metanosulfonila, e alquila C_1-C_6 ; e Z é escolhido de CH , CH_2 , O , N e S , onde Z poderá ser ligado diretamente a "X" conforme mostrado na fórmula (III) onde Z é CH ou N , ou Z poderá estar ligado diretamente a R_{17} quando Z é

N e R₁₇ é escolhido de hidrogênio, alquila C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₆, arila e benzila;



Incluindo os isômeros enantioméricos, diastereoméricos e geométricos isolados dos mesmos, e misturas dos mesmos.

Em realizações mais específicas da fórmula (III), o composto de modulação de canal de íon é um ou mais dos seguintes compostos:

- 5
 -
 -
 -
 -
 -
 -
 -
 -
 - 10
 -
 -
 -
 -
 - 15
 -
 -
 -
 -
 -
 - 20
 -
 -
 -
 -
 - 25
 -
 -
 -
 -
 -
 -
 -
 - 30
- (+)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-(2-naftenoxi)]cicloexano;
 - (-)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-(2-naftenoxi)]cicloexano;
 - (+)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-(1-naftenoxi)]cicloexano;
 - (-)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-(1-naftenoxi)]cicloexano;
 - (+)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-(4-bromofenetoxi)]cicloexano;
 - (-)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-(4-bromofenetoxi)]cicloexano;
 - (+)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-[2-(2-naftoxi)etoxi]]cicloexano;
 - (-)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-[2-(2-naftoxi)etoxi]]cicloexano;
 - (+)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]]cicloexano;
 - (-)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]]cicloexano;
 - (+)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-[3-(4-dimetoxifenetoxi)]cicloexano;
 - (-)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-[3-(4-dimetoxifenetoxi)]cicloexano;
 - (+)-trans-[2-(1-pirrolidinil)-1-(1-naftenoxi)]cicloexano;
 - (-)-trans-[2-(1-pirrolidinil)-1-(1-naftenoxi)]cicloexano;
 - (+)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)etoxi)]cicloexano;
 - (-)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)etoxi)]cicloexano;
 - (+)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-(2-(benzo[b]tiofen-4-il)etoxi)]cicloexano;
 - (-)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-(2-(benzo[b]tiofen-4-il)etoxi)]cicloexano;
 - (+)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-(3-bromofenetoxi)]cicloexano;
 - (+)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-(2-benzo[b]tiofen-3-il)etoxi]]cicloexano;
 - (-)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-(2-benzo[b]tiofen-3-il)etoxi]]cicloexano;
 - (+)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-(2-benzo[b]tiofen-4-il)etoxi]]cicloexano;
 - (-)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-(2-benzo[b]tiofen-4-il)etoxi]]cicloexano;
 - (+)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-(3-bromofenetoxi)]cicloexano;
 - (-)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-(3-bromofenetoxi)]cicloexano;
 - (+)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-(2-bromofenetoxi)]cicloexano;
 - (-)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-(2-bromofenetoxi)]cicloexano;

(+)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-(3-(3,4-dimetoxifenil)-1-propoxi)]-cicloexano;
 (-)-trans-[2-(4-morfolinil)-1-(3-(3,4-dimetoxifenil)-1-propoxi)]-cicloexano;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(4-morfolinil)-1-(3,4-diclorofenetoxi)-cicloexano;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-quetopirrolidinil)-1-(1-naftenetoxi)-cicloexano;
 5 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1-acetilpiperazinil)-1-(2-naftenetoxi)-cicloexano;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-quetopirrolidinil)-1-(2,6-diclorofenetoxi)-cicloexano;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-[1,4=dioxa-7-azaspiro[4.4]non-7-il]-1-(1-naftenetoxi)-cicloexano;
 (1R,2S)/(1S,2R)-2-(4-morfolinil)-1-[(2-trifluormetil)fenetoxi]-cicloexano;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-quetopirrolidinil)-1-[3-(cicloexil)propoxi]-cicloexano;
 10 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-acetopirrolidinil)-1-(1-naftenetoxi)-cicloexano;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-hidroxipirrolidinil)-1-(2,6-diclorofenetoxi)-cicloexano;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-quetopirrolidinil)-1-(2,2-difeniletotoxi)-cicloexano;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-tiazolidinil)-1-(2,6-diclorofenetoxi)-cicloexano;

e

15 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-quetopirrolidinil)-1-(1-naftenetoxi)-cicloexano;

incluindo os isômeros enantioméricos e diastereoméricos isolados dos mesmos, e misturas dos mesmos; e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Certos compostos da invenção atual contêm pelo menos dois átomos de carbono assimétricos e, portanto, existem como enantiômeros e diastereômeros. A não ser que seja
 20 mencionado de outra forma, a invenção atual inclui todas as formas enantioméricas e diastereoméricas dos compostos de aminocicloexil éter da invenção. Estereoisômeros puros, misturas de enantiômeros e/ou diastereômeros, e misturas de compostos diferentes da invenção são incluídos dentro da invenção atual. Assim sendo, os compostos da invenção atual poderão ocorrer como racematos, misturas racêmicas e como diastereômeros ou enantiô-
 25 meros individuais com todas as formas isoméricas sendo incluídas na invenção atual. Um racemato ou mistura racêmica não significa uma mistura a 50:50 de estereoisômeros.

A frase "independentemente em cada ocorrência" se destina a significar (i) quando qualquer variável ocorre mais de uma vez em um composto da invenção, a definição daquela variável em cada ocorrência é independente da sua definição em qualquer outra ocorrência; e (ii) a identidade de qualquer uma de duas variáveis diferentes (por exemplo, R₁ dentro
 30 do conjunto R₁ e R₂) é escolhida com relação à identidade do outro membro do conjunto. No entanto, combinações de substituintes e/ou variáveis são permitidas somente se tais combinações resultam em compostos estáveis.

Conforme usado aqui, os seguintes termos são definidos para terem os seguintes
 35 significados, a não ser que seja explicitamente mencionado de outra forma:

"Sais de adição ácidos" refere-se àqueles sais que retêm a efetividade biológica e propriedades das bases livres e que não são indesejáveis biologicamente ou de qualquer

outra forma, formados com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido brômico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e semelhantes, ou ácidos orgânicos, como ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanosulfônico, ácido etanosulfônico, ácido p-toluenosulfônico, ácido salicílico e semelhantes.

"Acila" refere-se a fragmentos de hidrocarbonetos ramificados ou não ramificados terminados por um grupo carbonila $-(C=O)-$ contendo o número especificado de átomos de carbono. Exemplos incluem acetila $[CH_3C(=O)-]$, uma acila C_2 e propionila $[CH_3CH_2C(=O)-]$, uma acila C_3 .

"Alcanoiloxila" refere-se a um substituinte de éster onde o oxigênio do éter é o ponto de ligação com a molécula. Exemplos incluem propanoiloxila $[CH_3CH_2C(=O)O-]$, um alcanoiloxila C_3 e etanoiloxila $[CH_3C(=O)O-]$, um alcanoiloxila C_2 .

"Alcoxila" refere-se a um átomo de O substituído por um grupo alquila, por exemplo, metoxila $[-OCH_3]$, um alcoxila C_1 .

"Alcoxialquila" refere-se a um grupo alquilenos substituído com um grupo alcoxila. Por exemplo, metoxietila $[CH_3OCH_2CH_2-]$ e etoximetila $[CH_3CH_2OCH_2-]$, são ambos grupos alcoxialquila C_3 .

"Alcoxicarbonila" refere-se a um substituinte de éster onde o carbono da carbonila é o ponto de ligação com a molécula. Exemplos incluem etoxicarbonila $[CH_3CH_2OC(=O)-]$, um alcoxicarbonila C_3 e metoxicarbonila $[CH_3OC(=O)-]$, um alcoxicarbonila C_2 .

"Alquila" refere-se a um fragmento de hidrocarbonetos ramificado ou não ramificado contendo o número especificado de átomos de carbono e tendo um ponto de ligação. Exemplos incluem n-propila (um alquila C_3), isopropila (também um alquila C_3), e t-butila (um alquila C_4).

"Alquilenos" refere-se a um radical divalente que é um fragmento de hidrocarbonetos ramificado ou não ramificado contendo um número especificado de átomos de carbono, e tendo dois pontos de ligação. Um exemplo é propileno $[-CH_2-CH_2-CH_2-]$, um alquilenos C_3 .

"Alquilcarboxila" refere-se a um fragmento de hidrocarbonetos ramificado ou não ramificado terminado por um grupo de ácido carboxílico $[-COOH]$. Exemplos incluem carboximetila $[HOOC-CH_2-]$, um alquilcarboxila C_2 e carboxietila $[HOOC-CH_2CH_2-]$, um alquilcarboxila C_3 .

"Arila" refere-se a grupos aromáticos que têm pelo menos um anel tendo um sistema de elétrons π conjugado e inclui arila carbocíclico, arila heterocíclico (também conhecidos como grupos heteroarila) e grupos biarila, todos eles podendo opcionalmente ser substituídos. Os grupos arila carbocíclicos geralmente são preferidos nos compostos da invenção atual, onde os grupos fenila e naftila são grupos arila carbocíclicos preferidos.

"Aralquila" refere-se a um grupo alquilenos onde um dos pontos de ligação é um grupo arila. Um exemplo de um grupo aralquila é o grupo benzila ($C_6H_5CH_2-$, um grupo aralquila C_7).

"cicloalquila" refere-se a um anel, que poderá ser saturado ou insaturado e monocíclico, bicíclico, ou tricíclico, formado inteiramente de átomos de carbono. Um exemplo de um grupo cicloalquila é o grupo ciclopentenila (C_5H_7-), que é um grupo cicloalquila insaturado com cinco carbonos (C_5).

"Carbocíclico" refere-se a um anel que poderá ser um anel arila ou um anel cicloalquila, ambos conforme definido acima.

"Arila carbocíclico" refere-se a grupos aromáticos onde os átomos que formam o anel aromático são átomos de carbono. Os grupos arila carbocíclicos incluem grupos arila carbocíclicos monocíclicos, tais como fenila, e grupos arila carbocíclicos bicíclicos como naftila, todos eles podendo opcionalmente ser substituídos.

"Heteroátomos" refere-se a um átomo diferente de carbono, onde boro, nitrogênio, oxigênio, enxofre e fósforo são heteroátomos preferidos, com o nitrogênio, oxigênio e enxofre sendo heteroátomos especialmente preferidos dos compostos da invenção atual.

"Heteroarila" refere-se a grupos arila tendo 1 a 9 átomos de carbono e o restante dos átomos são heteroátomos, e inclui aqueles sistemas heterocíclicos descritos em "Handbook of Chemistry and Physics," 49th edition, 1968, R.C. Weast, editor; The Chemical Rubber Co., Cleveland, OH. Ver especialmente a seção C, "Regras para nomear compostos orgânicos", B. "Sistemas heterocíclicos fundamentais". Heteroarilas adequadas incluem furanila, tienila, piridila, pirrolila, pirimidila, pirazinila, imidazolila, e semelhantes.

"Hidroalquila" refere-se a um fragmento de hidrocarbonetos ramificado ou não ramificado contendo um grupo hidroxila ($-OH$). Exemplos incluem hidroximetila ($-CH_2OH$, um hidroalquila C_1) e 1-hidroxietila ($-CHOHCH_3$, um hidroalquila C_2).

"Tioalquila" refere-se a um átomo de enxofre substituídos por um grupo alquila, por exemplo, tiometila (CH_3S- , um tioalquila C_1).

"Modulação" com relação a atividade de um canal de íon significa que a atividade do canal de íon poderá ser aumentada ou reduzida em resposta à administração de um composto ou composição ou método da invenção atual. Assim sendo, o canal de íon poderá ser ativado, para transportar mais íons, ou poderá ser bloqueado, de forma que poucos ou nenhum íon é transportado pelo canal.

"Sal aceitável farmacologicamente" refere-se a sais dos compostos da invenção atual derivados da combinação de tais compostos e um ácido orgânico ou inorgânico (sais de adição ácidos) ou uma base orgânica ou inorgânica (sais de adição básicos). Os compostos da invenção atual poderão ser utilizados nas formas de base livre ou de sal, com ambas as formas sendo consideradas como estando dentro do escopo da invenção atual.

Compostos de modulação de canal de íon representativos são mais especificamente apresentados na patente americana de número 7.057.053 e na patente americana de número 7.345.087, ambas as quais sendo incorporadas aqui na sua integridade como referência. Além disso, métodos de sintetizar e produzir os compostos de modulação de canal de íon da invenção atual são descritos, por exemplo, na patente americana de número 7.259.174 e nas solicitações de patente americana número de série 10/838.470, 11/757.880, 11/690.361, 11/719.737, e 11/455.280, todas as quais sendo incorporadas aqui como referência na sua integridade.

B. Métodos de se evitar arritmias utilizando-se compostos de modulação de canal de íon com base nos genótipos CYP2D6

Em certas realizações, a invenção atual apresenta métodos de tratamento ou prevenção de uma doença ou distúrbio, por exemplo, uma arritmia, constituídos do fornecimento a indivíduos ou pacientes (por exemplo, mamíferos ou animais de sangue quente, incluindo seres humanos e outros animais) com um composto de modulação de canal de íon que é metabolizado pelo produto de gene dos genes CYP2D6 (como, mas não limitado a, cloridrato de vernakalant), cujos métodos poderão incluir a determinação do genótipo CYP2D6 do mamífero, por exemplo, se o paciente é um PM ou EM CYP2D6.

Conforme descrito acima, a maioria dos indivíduos possuem uma atividade normal de CYP2D6 e são referidos como metabolizadores extensos (EMs). No entanto, certos indivíduos não possuem atividade da enzima CYP2D6, devido a mutações de inativação em ambas as cópias dos genes CYP2D6, e são incapazes de metabolizar fármacos que requerem a enzima CYP2D6. Estes indivíduos são referidos como metabolizadores pobres de CYP2D6 (PMs). Além disso, indivíduos possuindo uma atividade ligeiramente reduzida, por exemplo, devido à inativação de um só gene CYP2D6, são referidos como metabolizadores intermediários, e indivíduos com atividade aumentada de enzima, em parte devido a duplicações de gene, são referidos como metabolizadores rápidos.

Enquanto os métodos atuais exemplificam, especialmente, métodos de tratamento ou de prevenção direcionados para EMs ou PMs, o artesão adestrado entenderá que estes métodos poderão ser adaptados para metabolizadores intermediários e metabolizadores rápidos. Como os metabolizadores intermediários possuem uma atividade reduzida de enzima CYP2D6, os métodos descritos aqui com relação a PMs poderão também ser aplicados a metabolizadores intermediários. Além disso, como os metabolizadores rápidos possuem atividade aumentada da enzima CYP2D6, os métodos descritos aqui poderão ser rapidamente aplicados para serem aplicados a metabolizadores rápidos.

Por exemplo, de acordo com as várias realizações dos métodos da invenção atual, o genótipo CYP2D6 poderá ser determinado pela identificação de um paciente como sendo um PM, um EM, um metabolizador intermediário, ou um metabolizador rápido. Além disso,

os métodos da invenção atual poderão ser usados, em uma realização, para excluir metabolizadores intermediários ou rápidos. Assim sendo, os métodos da invenção atual não são limitados a EMs e PMs, mas poderão também ser praticados em metabolizadores intermediários e metabolizadores rápidos.

Em certas realizações, os PMs e/ou os metabolizadores intermediários poderão ser administrados como uma quantidade reduzida de um composto de modulação de canal de íon, em comparação com a quantidade administrada a um EM. Em outras realizações, um metabolizador rápido poderia ser administrado com uma quantidade aumentada de um composto de modulação de canal de íon, em comparação com a quantidade administrada a um EM. A quantidade reduzida ou aumentada poderá ser a quantidade total administrada a qualquer tempo ou em qualquer dia, ou ela poderá referir-se à duração de tempo em que o composto de modulação de canal de íon é administrado.

Conforme mencionado acima, a invenção atual é baseada, em parte, na descoberta de que os PMs CYP2D6 acumulam uma concentração maior dos compostos de modulação de canal de íons da invenção atual do que os EMs. Assim sendo, poderá ser desejável saber-se, ou determinar-se, o estado do CYP2D6 de um mamífero antes da administração de um composto de canal de íon ao mamífero, especialmente se o composto de canal de íon é metabolizado pelo CYP2D6 e será administrado durante um tempo prolongado.

Assim sendo, em uma realização, a invenção atual inclui métodos de tratamento ou prevenção de arritmia em um mamífero, constituídos da administração ao mamífero de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de modulação de canal de íon da invenção atual, onde o mamífero é conhecido ou determinado como sendo um metabolizador pobre do citocromo P450(CYP)2D6 (PM) ou um metabolizador extenso do citocromo CYP2D6(EM). Em outra realização, é apresentado um método para o tratamento ou prevenção de arritmia em um mamífero, constituído da determinação se o mamífero é um metabolizador pobre do citocromo P450(CYP)2D6 (PM) ou é um metabolizador extenso do citocromo P450(CYP)2D6, e a administração ao mamífero de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de modulação de canal de íon da invenção atual. Em certas realizações, a quantidade terapeuticamente efetiva administrada a um PM é menor do que a quantidade terapeuticamente efetiva administrada a um EM. Em realizações específicas, o composto de modulação de canal de íon é administrado oralmente em uma ou mais dosagens. Nas realizações relacionadas, o composto de modulação de canal de íon é administrado a longo prazo ou cronicamente.

Em outras realizações, a invenção atual apresenta métodos específicos para o tratamento de EMs ou PMs. Em uma realização, a invenção atual inclui um método de tratamento ou prevenção de arritmia e em um mamífero, que é um metabolizador pobre do citocromo P450(CYP)2D6 (PM), constituído da identificação do mamífero como um PM do cito-

cromo P450(CYP)2D6, e a administração ao mamífero de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de modulação de canal de íon da invenção atual. Em uma realização relacionada, a invenção atual também inclui um método de tratamento ou prevenção de arritmia em um mamífero que é um metabolizador extenso do citocromo P450(CYP)2D6 (EM), constituído da identificação do mamífero como um EM do citocromo P450(CYP)2D6, e a administração ao mamífero de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de modulação de canal de íon da invenção atual.

Em realizações adicionais, a invenção atual apresenta métodos para a identificação de um paciente para o qual é administrada um composto de modulação de canal de íon da invenção atual, para tratar ou prevenir qualquer das doenças ou distúrbios descritos aqui (por exemplo, arritmia). Em certas circunstâncias, como administração a longo prazo ou crônica, poderá ser desejável administrar-se somente os compostos de modulação de canal de íon a pacientes que não sejam PMs. Assim sendo, de acordo com uma realização, a invenção atual apresenta um método de tratamento ou prevenção de arritmia em um mamífero, constituído da determinação se o mamífero é um metabolizador pobre do citocromo P450(CYP)2D6 (PM) ou um metabolizador extenso do citocromo P450(CYP)2D6 (EM), e a administração ao mamífero de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de modulação de canal de íon da invenção atual, se o mamífero é um EM do citocromo P450(CYP)2D6.

Em uma realização relacionada, a invenção atual também inclui um método de exclusão de um mamífero do tratamento com um composto de modulação de canal de íon que é metabolizado pelo citocromo P450(CYP)2D6, constituído da determinação se o mamífero é um metabolizador pobre do citocromo P450(CYP)2D6 (PM), e a não administração ao mamífero de um composto de modulação de canal de íon que é metabolizado pelo citocromo P450(CYP)2D6 se o mamífero é um PM. Este método poderá ser praticado para excluir PMs do tratamento com compostos de modulação de canal de íon de acordo com os métodos da invenção atual. Em realizações específicas, um PM é excluído da administração a longo prazo e crônica de um composto de modulação de canal de íon, mas não é excluído da administração a curto prazo de um composto de canal de íon.

Em outro aspecto, a invenção atual inclui métodos de aumento da biodisponibilidade em um mamífero de um composto de modulação de canal de íon que é metabolizado pelo citocromo P450, constituído da administração ao referido mamífero do composto de modulação de canal de íon em combinação com uma quantidade efetiva do composto de inibição do citocromo P450, incluindo compostos de inibição de CYP2D6. Os dois compostos poderão ser administrados ao mesmo tempo ou em tempos diferentes. Uma variedade de compostos de inibição do citocromo P450 é conhecida na arte, e qualquer destes ou qualquer composto de inibição de P450 ainda não descoberto poderá ser utilizado de acordo

com os métodos da invenção atual. Estes compostos poderão ser, por exemplo, proteínas, polipeptídeos, moléculas pequenas, polinucleotídeos (por exemplo, com filamentos simples ou duplos), etc. Exemplos de compostos específicos de inibição de P450 são apresentados na publicação da solicitação de patente americana número 20040224960. Eles poderão também incluir agentes que visam o gene ou o P450 de codificação do mRNA, como as moléculas antisense RNA ou siRNA e especificamente se ligam aos genes CYP2D6 ou mRNA.

Em realizações relacionadas, os métodos da invenção atual poderão ainda incluir a etapa de determinação se a concentração de plasma no sangue ou concentração média do canal do agente de modulação de canal de íon em um mamífero para o qual ele foi administrado, uma ou mais vezes após a administração ou durante a administração. Esta etapa é útil para monitorar o nível de modulação de canal de íon para se determinar ou manter uma quantidade efetiva, como qualquer uma daquelas concentrações descritas aqui.

1. Genótipos CYP2D6

O termo "Citocromo P450", utilizado aqui, refere-se a uma família de enzimas encontrada em mamíferos que modulam várias funções fisiológicas. Em mamíferos, estas enzimas são encontradas em vários tecidos. Cerca de 30 das enzimas na família do citocromo P450 são encontradas principalmente no retículo endoplasmico de hepatócitos no fígado e intestino delgado, com quantidades menores encontrada nos rins, pulmões, e cérebro (E. L. Michalets, Review of Therapeutics, Update: Clinically significant cytochrome P450 drug interactions, Pharmacotherapy, 1998, 18(1), pp. 84 - 122; T. F. Woolf, Handbook of Drug Metabolism, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999).

Foram identificados mais de 200 genes do citocromo P450 que codifica produtos envolvidos no metabolismo da fase I. Existem formas múltiplas destes genes P450, e cada uma das formas individuais apresenta um grau de especificidade em relação a produtos químicos individuais nas classes dos compostos acima. Em alguns casos, o substrato, seja ele um fármaco ou carcinógeno, é metabolizado por mais de um dos citocromos P450. Os polimorfismos genéticos dos citocromos P450 resultam em sub-populações distintas fenotipicamente que são diferentes na sua habilidade para metabolizar fármacos específicos e outros compostos químicos, conforme aqueles adestrados na arte entenderão, estas distinções de fenótipo tendo implicações importantes para a escolha de fármacos para qualquer paciente determinado. Por exemplo, alguns indivíduos poderão ter um defeito em uma enzima requerida para a eliminação da toxidez de um fármaco específico, enquanto que alguns indivíduos poderão não dispor de uma enzima requerida para a conversão do fármaco em uma forma metabolicamente ativa. Além disso, os indivíduos que não dispõem de uma enzima de biotransformação, com frequência são suscetíveis a cânceres de produtos químicos ambientais devido à inabilidade para eliminar a toxidez dos produtos químicos (ver Eichelbaum et al., (1992) Toxicology Letters 64:165: 155 - 122). Assim sendo, é vantajoso i-

identificar-se indivíduos que são deficientes em uma enzima específica P450.

O citocromo P450 2D6 (ou P45011D6), também conhecido como debrisoquine hydroxylase, é o P450 polimórfico mais bem caracterizado na população humana (ver, por exemplo, Gonzalez et al. (1998) *Nature* 331: 442 - 446). O gene do citocromo P450 2D6 representa uma enzima de metabolização de fármaco na fase I importante e é envolvido no metabolismo de diversos fármacos. Enquanto o CYP2D6 contribui somente com aproximadamente 1,5% da proteína P450 presente no fígado humano, ele é responsável por aproximadamente 24% da atividade de metabolismo do fármaco P450 (ver Wolf & Smith (2000) *Brit Med Bull* 55: 366 - 386; *Lancet*: 584 - 586 (1977); *Eur. J. clin. Pharmacol.* 16: 183 - 187 (1979); e *Genomics* 2: 174 - 179 (1988); *Nature* 331: 442 - 446 (1998).

A variação genética deste local de gene resulta em várias atividades enzimáticas alteradas deste genes com a maioria dos indivíduos possuindo atividade normal (metabolizadores extensos; EMs), alguns indivíduos possuindo atividade ligeiramente reduzida (metabolizadores intermediários) e alguns indivíduos com atividade enzimática aumentada, em parte devido às implicações de gene (metabolizadores rápidos). Indivíduos que não possuem atividade enzimática, devido a mutações de inativação em ambas as cópias do gene CYP2D6, são incapazes de metabolizarem fármacos que requerem a enzima CYP2D6 e são referidos como metabolizadores pobres de CYP2D6 (PMs).

Uma quantidade de mutações no gene CYP2D6 que resultou em fenótipos de metabolizador pobre ou intermediário, dependendo se somente uma ou ambas as cópias do gene CYP2D6 são afetadas por mutação, já foram descritos (ver, por exemplo, a patente americana de número 5.648.482; *DNA* 8: 1-13 (1989); *Biochemistry* 27: 5447 - 5454 (1988); *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 5240 - 5243 (1988) e a publicação de solicitação de patente americana de número 20030083485). Tem sido relatado um fenótipo PM que se comporta como uma característica recessiva autossômica com uma incidência entre 5 e 10% na população branca da América do Norte e Europa. Os PMs geralmente apresentam quantidades desprezíveis da atividade do citocromo P450 2D6. Diferenças genéticas do citocromo P450 2D6 poderão ser associadas com risco aumentado de desenvolvimento de doenças com base em meio ambiente e ocupacionais (ver, Gonzalez & Gelboin (1993) *Toxicology and Environmental Health* 40: 289 - 308).

O genótipo CYP2D6 de um paciente, por exemplo, se o paciente é um Em ou um Pm, poderá ser determinado por qualquer dos vários métodos de ensaios conhecidos na arte. Em realizações específicas, estes métodos envolvem o exame da atividade enzimática CYP2D6 em um paciente ou em uma amostra biológica obtida de um paciente, ou eles envolvem a determinação da presença de um polimorfismo ou mutação genética associada com o PM em um paciente. Em realizações específicas, os perfis metabólicos do paciente são avaliados com um bioensaio depois da administração de um fármaco de sonda (ver, por

exemplo, as patentes americanas de número 5.891.696 e 5.989.844). Por exemplo, um metabolizador de fármaco pobre com um defeito 2D6 é identificado administrando-se um dos fármacos de sonda, debrisoquine, sparteine ou dextromethorphan, e então testando a urina em relação à proporção entre o fármaco não modificado e o modificado. Os PMs apresentam acumulação fisiológica de fármaco não modificado e têm uma proporção metabólica elevada do fármaco de sonda em relação ao metabolito, quando comparado com os EMs.

A presença de um polimorfismo ou mutação genética associada com PMs poderá ser determinada através de seleção genética, utilizando-se técnicas biológicas moleculares básicas, incluindo, por exemplo, reação em cadeia de polimerase em tempo real, sequência de gene e extensão do iniciador. Foram identificadas certas mutações de inativação dos genes CYP2D6 (ver Gough et al. (1990) *Nature* 347: 773-6; e Heim & Meyer (1990) *Lancet* 336: 529 - 32), e a identificação da presença de qualquer destes poderá ser usada para se determinar se o paciente é um PM. No entanto, é possível que existam várias outras variações de polimorfismo de inativação do gene CYP2D6 e é também considerada a seleção de qualquer destes. A seleção genética também pode ser executada através da detecção de mutações de inativação de gene ou polimorfismos ligados estreitamente, encontrados em associação com tais mutações.

O genótipo CYP2D6 de um indivíduo, por exemplo, se o indivíduo é um EM ou um PM, também poderia ser determinado perguntando-se ao indivíduo ou a outro indivíduo tendo tal conhecimento, ou por referência médica, ou outros registros.

C. Métodos de prevenção de arritmia utilizando-se formulações orais de compostos de modulação de canal de íon

Em uma certa realização, a invenção atual apresenta métodos de prevenção de arritmia em indivíduos ou pacientes (por exemplo, mamíferos ou animais de sangue quente, incluindo seres humanos e outros animais) com risco de arritmia, através da administração a tais indivíduos de uma quantidade efetiva de uma formulação de liberação controlada de um composto de modulação de canal de íon, como por exemplo, cloridrato de vernakalant. Em realizações específicas, os métodos da invenção são utilizados para prevenir ou retardar o início ou a recorrência de uma arritmia. Em uma realização, o indivíduo é um metabolizador extenso CYP2D6.

Poderão ser utilizados os métodos da invenção atual para evitar a arritmia em um indivíduo que anteriormente sofreu uma ou mais arritmias, ou em um indivíduo com risco de uma arritmia. Por exemplo, em uma realização específica, são utilizados os métodos da invenção atual para evitar uma arritmia pós-operativa (por exemplo, após cirurgia cardíaca, como CABG). Em outra realização, os métodos da invenção atual são utilizados para evitar a recorrência de arritmia, i.e., uma arritmia recorrente em um indivíduo que sofreu anteriormente uma ou mais arritmias. Em realizações específicas, os métodos também poderão ser

utilizados para tratar ou evitar a fibrilação atrial prolongada (fibrilação atrial de mais de 72h e menos de 6 meses de duração) e a fibrilação atrial crônica.

Em realizações específicas, um agente de modulação de canal de íon, por exemplo, cloridrato de vernakalant, é fornecido a um indivíduo oralmente. Em certas realizações,

uma dosagem efetiva administrada oralmente (i.e., oral) de cloridrato de vernakalant

para a prevenção de uma arritmia, (por exemplo, até 90 dias) é maior do que 300 mg b.i.d., ou maior do que 600 mg por dia. Por exemplo, uma dosagem oral efetiva de cloridrato de vernakalant

poderá estar na faixa de mais de 300 b.i.d. e até 900 mg b.i.d. Em outras realizações, ela poderá estar na faixa de mais de 300 mg b.i.d. até 600 b.i.d. em uma realização, uma dosagem oral efetiva de cloridrato de vernakalant sendo em torno de 500 mg b.i.d., ou cerca de 900 mg b.i.d. Conforme mostrado nos exemplos anexos, uma dosagem de cerca de 500 mg b.i.d. evita significativamente a recorrência de AF até 90 dias.

Em realizações específicas, o composto de modulação de canal de íon é administrado a longo prazo, cronicamente, ou regularmente, por exemplo, para evitar que a arritmia em um mamífero. Tal administração a longo prazo ou crônica poderá ser, por exemplo, pelo menos de 90 minutos, pelo menos 2 horas, pelo menos 3 horas, pelo menos 4 horas, pelo menos 8 horas, pelo menos 12 horas, pelo menos 24 horas, pelo menos 48 horas, pelo menos 3 dias, pelo menos 4 dias, pelo menos 5 dias, pelo menos 6 dias, pelo menos uma semana, pelo menos 2 semanas, pelo menos um mês, pelo menos 2 meses, pelo menos 4 meses, pelo menos 6 meses, pelo menos um ano, pelo menos 2 anos, ou mais de 2 anos. Em uma realização, o tratamento a longo prazo é caracterizado como uma administração durante 3 dias ou mais, porque este é o tempo aproximado no qual os compostos de modulação de canal de íon alcançam níveis constantes de plasma com uma dosagem oral 2 vezes por dia.

Em realizações relacionadas ligadas com a prevenção de uma doença ou distúrbio, por exemplo, uma arritmia, o composto de modulação de canal de íon é administrado durante pelo menos uma semana a um ano, que poderá ser, por exemplo, depois de uma cirurgia ou uma arritmia. Tais métodos são especialmente úteis na prevenção de arritmia pós-cirurgia ou recorrência ou arritmia. Em várias realizações, o composto de modulação de canal de íon é administrado ao mamífero em duas ou mais doses ao longo da duração da administração. Em certas realizações, o composto de modulação de canal de íon é administrado oralmente utilizando-se uma formulação de liberação controlada descrita aqui ou uma forma de dosagem unitária descrita aqui.

D. Rotas de administração e dosagem

Os compostos de modulação de canal de íon poderão ser administrados de acordo com os métodos da invenção atual em qualquer regime de dosagem terapeuticamente efeti-

va. A quantidade de dosagem e a frequência são escolhidas para criarem um nível efetivo do agente sem efeitos prejudiciais. A quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da invenção atual dependerá da rota de administração, do tipo de animal de sangue quente que está sendo tratado, e das características físicas do animal de sangue quente específico que está sendo considerado. Estes fatores e a sua relação para a determinação desta quantidade são bem conhecidos pelos práticos adestrados nas artes médicas. Esta quantidade e o método de administração podem ser trabalhados para se obter uma eficácia ótima, mas dependerão de fatores, tais como peso, dieta, medicação simultânea e outros fatores, os quais aqueles adestrados nas artes médicas reconhecerão.

Os métodos da invenção atual poderão ser praticados através da administração do composto de modulação de canal de íon em 1, 2 ou mais doses. Por exemplo, em certas realizações, um composto de modulação de canal de íon é administrado como uma dose única, em doses repetidas, ou através de infusão contínua durante um período de tempo. Em uma realização, o composto de modulação de canal de íon é administrado durante um período de tempo longo, por exemplo, mais de 48h, ou cronicamente. Em outra realização, o composto de modulação de canal de íon é administrado durante um período de tempo curto, por exemplo, menos de 90 minutos.

Em realizações específicas, a quantidade de composto de modulação de canal de íon administrada geralmente variará de uma dosagem de cerca de 0,1 a cerca de 100 mg/kg/dia, e tipicamente, de cerca de 0,1 a 10 mg/kg, administradas oralmente ou intravenosamente para efeito anti-arritmico. Em realizações específicas, uma dosagem é 5 mg/kg ou 7,5 mg/kg. Em várias realizações, o composto de modulação de canal de íon é administrado em uma dosagem de cerca de 50 - 2.500 mg por dia, 100- 2.500 mg/dia, 300 - 1.800 mg/dia, ou 500 - 1.800 mg/dia. Em uma realização, a dosagem é entre cerca de 100 a 600 mg/dia. Em outra realização, a dosagem é entre cerca de 300 e 1.200 mg/dia. Em realizações específicas, o composto de canal de íon é administrado em uma dosagem de 100 mg/dia, 300 mg/dia, 600 mg/dia, 1.000 mg/dia, 1200 mg/dia, ou 1800 mg/dia, em uma ou mais doses por dia (i.e., onde as doses combinadas atingem a dosagem diária desejada). Em realizações relacionadas, uma dosagem é 100 mg bid, 150 mg bid, 300 mg bid, 500 mg bid, 600 mg bid, o 900 mg b.i.d. Em realizações específicas, estas dosagens são administradas oralmente a um indivíduo com risco de arritmia, para evitar tal arritmia. Em realizações específicas, estas dosagens são administradas a um paciente EM. Exemplos de outras dosagens e regimes de dosagem adequados são descritos, por exemplo, nas solicitações de patente americana de número 11/667.139, 11/832.580, 60/916.129, e 60/953.431. Em realizações específicas, o composto de modulação de canal de íon é administrado em doses repetidas, e a dosagem inicial e as dosagens subseqüentes poderão ser a mesma ou diferente.

Em certas realizações, um composto de modulação de canal de íon é administrado para o tratamento de uma doença ou distúrbio, por exemplo, arritmia, em uma dosagem única de 0,1 a 10 mg/kg ou 0,5 a 5 mg/kg. Em outras realizações, um composto de modulação de canal de íon é administrado para evitar uma doença ou distúrbio, por exemplo, arritmia, incluindo a recorrência da mesma, em uma dosagem de 0,1 a 50 mg/kg/dia, 0,5 a 20 mg/kg/dia, ou 5 a 20 mg/kg/dia.

Em realizações específicas de dosagem repetida, por exemplo, para o tratamento de arritmia, a primeira dosagem é de 3,0 a 5,0 mg/kg, e uma segunda dosagem é de 0,5 a 2,0 mg/kg ou 1,0 a 2,0 mg/kg. Em realizações relacionadas, uma primeira dosagem é de 2,0 mg/kg, e uma segunda dosagem é de 0,5 mg/kg. Em outra realização, uma primeira dosagem é de 4 mg/kg, e uma segunda dosagem é de 1,0 mg/kg. Em outra realização, uma primeira dosagem é 2 mg/kg, e uma segunda dosagem é 3,0 mg/kg. Em uma outra realização, uma primeira dosagem é 0,5 mg/kg, e uma segunda dosagem é 1,0 mg/kg. Em uma realização, uma primeira dosagem é 3,0 mg/kg, e uma segunda dosagem é 2,0 mg/kg. Em outras realizações de dosagem repetida, a primeira e a segunda dosagens são entre 0,1 e 10 mg/kg. Para exemplo, a primeira dosagem é 0,1 a 5 mg/kg, e a segunda dosagem é 0,5 a 10 mg/kg; a primeira dosagem é 1 a 5 mg/kg, e a segunda dosagem é 1 a 5 mg/kg; a primeira dosagem é 1 a 3 mg/kg, e a segunda dosagem é 1 a 5 mg/kg; ou a primeira dosagem é 0,5 mg/kg seguido por uma segunda dosagem de 1,0 mg/kg.

Em certas realizações, especialmente quando administradas para o tratamento de uma arritmia, a segunda dosagem não é administrada se o mamífero para o qual o composto está sendo administrado converte para o ritmo do seio depois da primeira dosagem.

Em certas realizações, o composto de modulação de canal de íon é administrado oralmente ou intravenosamente, por exemplo, através de infusão, durante um período de tempo, por exemplo, de 10 minutos a 90 minutos.

Em outras realizações relacionadas, um composto de modulação de canal de íon é administrado através de infusão contínua, por exemplo, em uma dosagem entre cerca de 0,1 a cerca de 10 mg/kg/hora durante um período de tempo. Como o período de tempo pode variar, em certas realizações, o período de tempo poderá ser entre cerca de 10 minutos a cerca de 24h, ou entre cerca de 10 minutos a cerca de 3 dias.

Em realizações específicas, os métodos da invenção atual envolvem a administração ao mamífero de uma quantidade do composto de modulação de canal de íon suficiente para atingir uma concentração total do composto de modulação de canal de íon no plasma do sangue do indivíduo com uma C_{max} entre cerca de 0,1 µg/ml e cerca de 20 µg/ml, entre cerca de 0,3 µg/ml e cerca de 15 µg/ml, ou entre cerca de 0,3 µg/ml e cerca de 20 µg/ml durante algum tempo. Em certas realizações, uma dosagem oral é uma quantidade suficiente para se atingir uma concentração de plasma no sangue (C_{max}) entre cerca de 0,1 µg/ml a

cerca de 5 µg/ml ou entre cerca de 0,3 µg/ml a cerca de 3 µg/ml. Em certas realizações, uma dosagem intravenosa é uma quantidade suficiente para se atingir uma concentração de plasma no sangue (C_{max}) entre cerca de 1 µg/ml a cerca de 10 µg/ml, ou entre cerca de 2 µg/ml a cerca de 6 µg/ml.

Em uma realização relacionada, a concentração total do composto de modulação de canal de íon no plasma do sangue do indivíduo tem uma concentração média do canal de menos de cerca de 20 µg/ml, menos de cerca de 10 µg/ml, menos de cerca de 1 µg/ml, menos de cerca de 0,5 µg/ml, menos de cerca de 0,2 µg/ml, ou menos de cerca de 0,1 µg/ml e/ou uma concentração constante de menos de cerca de 20 µg/ml, menos de cerca de 10 µg/ml, ou menos de cerca de 0,1 µg/ml. Em uma realização específica, a concentração total do composto de modulação de canal de íon no plasma do sangue do indivíduo tem uma concentração média do canal menor do que cerca de 10 µg/ml e/ou uma concentração constante menor do que cerca de 10 µg/ml.

Em a uma realização, a concentração total do composto de modulação de canal de íon no plasma do sangue do indivíduo tem uma concentração média de canal entre cerca de 1 ng/ml e cerca de 10 µg/ml, entre cerca de 100 ng/ml e cerca de 1 µg/ml, ou entre cerca de 0,3 µg/ml e cerca de 3 µg/ml. Ainda em outra realização, a concentração total do composto de modulação de canal de íon no plasma do sangue do indivíduo tem uma concentração média de canal entre cerca de 1 ng/ml e cerca de 10 µg/ml e/ou uma concentração constante entre cerca de 1 ng/ml e cerca de 10 µg/ml. Em uma realização, a concentração total do composto de modulação de canal de íon no plasma de sangue do indivíduo tem uma concentração média de canal entre cerca de 0,3 µg/ml e cerca de 3 µg/ml e/ou uma concentração constante entre cerca de 0,3 µg/ml e cerca de 3 µg/ml.

Em realizações específicas, os métodos da invenção atual envolvem a administração ao mamífero de uma quantidade do composto de modulação de canal de íon suficiente para atingir a concentração de plasma no sangue descrita acima durante pelo menos algum tempo. Em realizações específicas da invenção atual, a quantidade efetiva do composto de modulação de canal de íon, a concentração de plasma no sangue do composto de modulação de canal de íon, ou a concentração média de canal do composto de modulação do canal de íon é obtida ou mantida, por exemplo, durante pelo menos 15 minutos, pelo menos 30 minutos, pelo menos 45 minutos, pelo menos 60 minutos, pelo menos 90 minutos, pelo menos 2 horas, pelo menos 3 horas, pelo menos 4 horas, pelo menos 8 horas, pelo menos 12 horas, pelo menos 24 horas, pelo menos 48 horas, pelo menos 3 dias, pelo menos 4 dias, pelo menos 5 dias, pelo menos 6 dias, pelo menos uma semana, pelo menos 2 semanas, pelo menos um mês, pelo menos 2 meses, pelo menos 4 meses, pelo menos 6 meses, pelo menos um ano, pelo menos 2 anos, ou mais de 2 anos.

Em uma realização relacionada, os métodos da invenção atual poderão ainda inclu-

ir a etapa de determinação da concentração de plasma no sangue ou concentração média de canal do agente de modulação de canal de íon em um mamífero para o qual ele foi administrado, uma ou mais vezes após a administração, ou durante o período de administração (por exemplo, em pacientes PM). Esta etapa poderá ser útil para monitorar o nível de modulação de um canal de íon para se determinar ou manter uma quantidade efetiva, como qualquer daquelas concentrações descritas aqui.

Em realizações específicas, o composto de modulação de canal de íon é administrado a longo prazo, cronicamente, ou regularmente, por exemplo, para evitar a arritmia em um mamífero. Tal administração a longo prazo ou crônica poderá ser, por exemplo, pelo menos de 90 minutos, pelo menos 2 horas, pelo menos 3 horas, pelo menos 4 horas, pelo menos 8 horas, pelo menos 12 horas, pelo menos 24 horas, pelo menos 48 horas, pelo menos 3 dias, pelo menos 4 dias, pelo menos 5 dias, pelo menos 6 dias, pelo menos uma semana, pelo menos 2 semanas, pelo menos um mês, pelo menos 2 meses, pelo menos 4 meses, pelo menos 6 meses, pelo menos um ano, pelo menos 2 anos, ou mais de 2 anos. Em uma realização, o tratamento a longo prazo é caracterizado como administração durante 3 dias ou mais, porque este é o tempo aproximado no qual os compostos de modulação de canal de íon alcançam níveis estáveis de plasma com dosagem oral de duas vezes por dia.

Em realizações específicas relacionadas com a prevenção de uma doença ou distúrbio, por exemplo, uma arritmia, o composto de modulação de canal de íon é administrado durante pelo menos uma semana a um ano, que poderá ser, por exemplo, após cirurgia ou uma arritmia. Tais métodos são especialmente úteis para evitar a arritmia pós-cirúrgica ou a recorrência ou arritmia. Em várias realizações, o composto de modulação de canal de íon é administrado ao mamífero em duas ou mais doses durante o período de administração. Em realizações específicas, o composto de modulação de canal de íon é administrado oralmente para utilização a longo prazo ou crônica.

Conforme reconhecido pela invenção atual, a quantidade de composto de modulação de canal de íon administrada para se atingir ou manter os níveis de plasma no sangue acima ou concentrações médias de canal, poderá ser diferente quando administrada a um paciente PM quando comparado com um paciente EM, porque o paciente PM não metaboliza o composto de modulação de canal de íon tão rapidamente quanto o paciente EM. Uma pessoa adestrada na arte reconhecerá que a dosagem efetiva para pacientes PM usualmente não será diferente da dose efetiva para pacientes EM quando administrada em uma só pilula ou em um tratamento a curto prazo, como aqueles descritos para administração i.v. para cardioversão após a arritmia. No entanto, a dose efetiva para os pacientes PM poderá ser significativamente menor para tratamento a longo prazo ou crônico, por exemplo, para a prevenção de arritmia ou recorrência ou arritmia.

Assim sendo, em certas realizações da invenção atual, um paciente PM é adminis-

trado com uma dosagem ou quantidade efetiva de composto de modulação de canal de íon, por exemplo, por dia, que é significativamente menor do que a dosagem ou quantidade efetiva administrada a um paciente EM. Em exemplos específicos, a quantidade efetiva administrada a um paciente PM é menor do que 75%, menor do que 50%, ou menor do que 25% da quantidade efetiva administrada a um paciente EM. Geralmente, a administração a longo prazo ou crônica é executada através de administração oral. Em realizações específicas, a dosagem efetiva atinge os níveis de plasma no sangue ou de concentração média do canal do composto de modulação de canal de íon descrito acima. Estes podem ser rapidamente determinados utilizando-se procedimentos de rotina, incluindo aqueles descritos aqui e na solicitação de patente americana número de série 10/838.470.

Em realizações específicas dos métodos da invenção atual, a administração é através de uma rota escolhida do grupo consistindo de: oral, tópica, parenteral, sublingual, retal, vaginal, e intra-nasal. Em várias realizações, a administração parenteral é uma injeção subcutânea, injeção intravenosa, injeção intramuscular, injeção epidural, injeção intra-externa, ou infusão. Em várias realizações, a administração oral é constituída da administração de uma forma de dosagem oral é escolhida de um pó, um granulo, um tablete comprimido, uma pilula, uma cápsula, uma hóstia, uma goma de mascar, uma pastilha, ou um comprimido. Em certas realizações dos métodos relacionados para evitar uma doença ou distúrbio, por exemplo, arritmia, o composto de modulação de canal de íon, como por exemplo, cloridrato de vernakalant, é fornecido oralmente ao indivíduo, por exemplo, em um tablete, como uma formulação de liberação prolongada ou de liberação controlada.

E. Formulações de liberação controlada dos compostos de modulação de canal de íon

Em certas realizações, a invenção atual é direcionada para formulações de liberação controlada, por exemplo, tabletes, constituídas de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de modulação de canal de íon, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis. Especialmente, esta invenção é direcionada para formulações de tablete de liberação controlada constituídos de uma quantidade terapeuticamente efetiva do cloridrato de vernakalant e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis adequados para formulações de liberação controlada, que, com a administração oral da mesma, são efetivas para evitar arritmia, por exemplo, o início ou a recorrência de arritmia, em mamíferos, de preferência em seres humanos.

Assim sendo, em certas realizações, as formulações de tablete de liberação controlada da invenção se destinam a ser administradas a um mamífero, de preferência um ser humano, para evitar uma doença ou distúrbio, por exemplo, uma arritmia, incluindo mamíferos com risco de arritmia ou que sofreram anteriormente uma ou mais arritmias.

Conforme usado aqui e descrito em maiores detalhes abaixo, um "excipiente far-

farmaceuticamente aceitável" pode ser qualquer material farmaceuticamente aceitável, composição, ou veículo adequado para permitir que o ingrediente ativo seja liberado da formulação de uma forma controlada, incluindo mas não limitado a, um líquido ou uma carga sólida, um diluente, excipiente, solvente ou material para o encapsulamento, que é envolvido em carregar ou transportar o ingrediente ativo para um órgão, ou uma porção do corpo. Cada recipiente farmaceuticamente aceitável deve ser compatível com os outros ingredientes da formulação. Alguns exemplos de materiais que podem servir como excipientes farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, açúcares, como lactose, glicose e sacarose; e amidos, tais como o amido de milho e amido de batata; e celulose, e seus derivados, como carboximetil celulose de sódio, etil celulose e acetato de celulose; tragacanto; malte; gelatina; talco; manteiga de cacau, ceras, gorduras animais e vegetais, parafinas, silicões, bentonitas, ácido silícico, óxido de zinco; óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de algodão, óleo de cártamo, óleo de sésamo, azeite, óleo de milho e óleo de soja; e glicóis, como propileno glicol; polióis, como glicerina, sorbitol, manitol e polietileno glicol; e ésteres, tais como oleato de etila e laurato de etila; agar, agentes de solução tampão, como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido alginico; água isenta de pirogeno; solução salina isotônica; solução de Ringer; álcool etílico; soluções tampão de fosfato; e qualquer outra substância compatível utilizada rotineiramente em formulações farmacêuticas e qualquer substância identificada aqui como um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Conforme usado aqui, "liberação controlada" refere-se à liberação do ingrediente ativo da formulação de uma forma prolongada e controlada durante um período mais longo de tempo do que uma formulação de liberação imediata contendo a mesma quantidade do ingrediente ativo liberaria durante o mesmo período de tempo. Por exemplo, em certas realizações, uma formulação de liberação imediata constituída de cloridrato de vernakalant poderia liberar 80% do ingrediente ativo da formulação dentro de 15 minutos da administração a um indivíduo humano, enquanto que uma formulação de liberação controlada da invenção constituída da mesma quantidade de cloridrato de vernakalant liberaria 80% do ingrediente ativo dentro de um período de tempo maior do que 15 minutos, de preferência dentro de 6 a 12h. As formulações de liberação controlada permitem uma frequência menor de dosagem do mamífero necessitando da mesma. Além disso, as formulações de liberação controlada poderão melhorar a farmacocinética ou perfil de toxidez do composto com a administração ao mamífero necessitando do mesmo.

Excipientes de exemplo que são adequados para formulações de liberação controlada da invenção são listados nas tabelas 1 a 5 abaixo, juntamente com o seu nome químico/marca, status de conteúdo e função.

Tabela 1: Excipientes para uma formulação de liberação controlada utilizando um sistema de matriz hidrofílica

Excipiente	Status de conteúdo	Função
Avicel (Celulose microcristalina)	USP/EP/JP	Carga/diluente
Carbopol 971 O ou Carbopol 71 G (Carbomero)	USP-NF	Polímero de sistema de matriz hidrofílica
Dióxido de silício coloidal	USP/EP/JP	Deslizante
Emcompress (Fosfato de cálcio dibásico)	USP-NF	Carga/Diluente
Glucidex 9 (Maltodextrina)	USP-NF/EP	Polímero de sistema de matriz hidrofílica
Hidroxietil celulose	USP/EP/JP	Polímero de sistema de matriz hidrofílica
Hidroxipropil celulose	USP/EP/JP	Polímero de sistema de matriz hidrofílica
Lactose Fast Flo Monoidrato de lactose	USP/EP/JP	Carga/Diluente
Estearato de Magnésio (não-bovino)	USP/EP/JP	Lubrificante
Methocel E4M Premium (Hidroxipropil metil celulose, grau de liberação controlada)	USA	Polímero hidrófobo
Methocel K4M (Hidroxipropil metil celulose, grau de liberação controlada)	USP	Polímero de sistema de matriz hidrofílica
Poliox WSR 1105 (Polioxiacetato)	Domestico	Polímero de sistema de matriz hidrofílica
Polivinil pirrolidona	USP	Polímero de sistema de matriz hidrofílica / aglutinante
Prosolv SMCC 90 (celulose microcristalina silicificada)	USP-NF/EP	Carga/deslizante
Carboximetil celulose de sódio	USP	Polímero hidrófobo
Amido 1500 (Amido pré-gelatinizado)	USP-NF	Aglutinante para o adensamento úmido
Ácido Esteárico	USP/EP	Lubrificante

Tabela 2: Excipientes para uma formulação de liberação controlada utilizando um sistema de matriz hidrófoba

Excipiente	Status de conteúdo	Função
Avicel (Celulose microcristalina)	USP/EP/JP	Carga/diluente
Dióxido de silício coloidal	USP/EP/JP	Deslizante
Emcompress (Fosfato de cálcio dibásico)	USP-NF	Carga/Diluente

co		
Ethocel STD-4 Etil celulose)	USP-NF	Polímero de sistema de matriz hidrófoba
Eudragit RSPO (copolímero de ácido metacrílico)	USP-NF	Polímero de sistema de matriz hidrófoba
Eudragit S-100 (copolímero de ácido metacrílico)	USP-NF	Polímero de sistema de matriz hidrófoba
Kollidon SR (Polivinil acetato de pirrolidona)	USP-NF	Polímero de sistema de matriz hidrófoba
Lactose Fast Flo (Monoidrato de lactose)	USP/EP/JP	Carga/Diluyente
Estearato de magnésio (não bovino)	USP/EP/JP	Lubrificante
Plasdone K29/32 (Povidone, polivinil pirrolidona)	USP-NF	Aglutinante
Polietileno glicol 8000 (polietileno glicol)	USP-NF	Polímero de sistema de matriz hidrófoba
Ácido estearico	USP/EP	Lubrificante

Tabela 3: Excipientes para uma formulação de liberação controlada utilizando um sistema de gordura-cera

Excipiente	Status de conteúdo	Função
Avicel (Celulose microcristalina)	USP/EP/JP	Carga/diluyente
Dióxido de silício coloidal	USP/EP/JP	Deslizante
Emcompress (Fosfato de cálcio dibásico)	USP-NF	Carga/Diluyente
Kalcol 6098 (álcool cetílico)	USP	Retardante erodível
Kalcol 6850P(cetoestearil álcool)	USN	Retardante erodível
Lactose Fast Flo (Monoidrato de lactose)	USP/EP/JP	Carga/Diluyente
Estearato de magnésio (não bovino)	USP/EP/JP	Lubrificante
Prosolv SMCC 90 9celulose microcristalina silicificada)	USP-NF/EP	Carga
Ácido esteárico	USP/EP	Lubrificante

Tabela 4: Excipientes para uma formulação de liberação controlada utilizando um sistema de matriz hidrofílica/hidrófoba

Excipiente	Status de conteúdo	Função
Ethocel (Etil celulose)	USP-NF	

Eudragit RSPO (copolímero de ácido metacrílico)	USP-NF	Polímero de sistema de matriz hidrófoba
Eudragit S-100 (copolímero de ácido metacrílico)	USP-NF	Polímero de sistema de matriz hidrófoba
Kollidon SR (acetato de polivinila)	USP-NF	Polímero de sistema de matriz hidrófoba
Methocel E4M Premium (Hidroxipropil metil celulose, grau de liberação controlada)	USP	Polímero de sistema de matriz hidrófoba
Methocel 4M (Hidroxipropil metil celulose, grau de liberação controlada)	USP	Polímero de sistema de matriz hidrófoba
Polivinil pirrolidona	USP	Polímero de sistema de matriz hidrofílica / aglutinante
Lactose Fast Flo (Monidrato de lactose)	USP/EP/JP	Carga/Diluyente
Avicel (Celulose microcristalina)	USP/EP/JP	Carga/diluyente
Emcompress (Fosfato de cálcio dibásico)	USP-NF	Carga/Diluyente
Dióxido de silício coloidal	USP/EP/JP	Deslizante
Estearato de magnésio (não bovino)	USP/EP/JP	Lubrificante
Ácido esteárico	USP/EP	Lubrificante

Tabela 5: Excipientes para uma formulação de liberação controlada utilizando o sistema particulado revestido com filme

Excipiente	Status de conteúdo	Função
Ac-Di-Soç (croscarmellose de sódio)	USP-NF	Desintegrante
Avicel (Celulose microcristalina)	USP/EP/JP	Carga/diluyente
Dióxido de silício coloidal	USP/EP/JP	Deslizante
Emcompress (Fosfato de cálcio dibásico)	USP-NF	Carga/Diluyente
Explotab (Glicolato e amido de sódio)	USP-NF	Desintegrante
Lactose Fast Flo (Monidrato de lactose)	USP/EP/JP	Carga/Diluyente
Estearato de magnésio (não bovino)	USP/EP/JP	Lubrificante

Plasdone K29/32 (Povidone, polivinil pirrolidona)	USP-NF	Aglutinante
Amido 1500 (Amido pré-gelatinizado)	USP-NF	Deslizante/Desintegrante
Ácido esteárico	USP/EP	Lubrificante

As formulações de tablete de liberação controlada da invenção são formuladas de forma que a forma final de dosagem apresente várias propriedades desejáveis, incluindo, mas não limitadas a, boas características de tabletagem (por exemplo, propriedades de escoamento, compressão, aparência, variação de peso, dureza, friabilidade, uniformidade de conteúdo e velocidade de dissolução boas), perfis de biodisponibilidade bons (por exemplo, maiores do que 6h de perfil de liberação de ingrediente ativo in vivo para uma formulação de liberação controlada da invenção), estabilidade sob tração a longo prazo excelente, tamanho de tablete pequeno, e fabricação efetiva em custo, simples, mas eficiente.

As formulações de tablete de liberação controlada da invenção poderão ser feitas incorporando-se o composto de modulação de canal de íon, ou o seu sal farmacologicamente efetivo, (coletivamente referido aqui como "ingrediente ativo", de preferência, cloridrato de vemakalant, dentro de um sistema de matriz, incluindo, mas não limitado a, um sistema de matriz hidrofílico, um sistema de matriz diferente de celulose, um hidrófobo (sistema de matriz plástico), ou um sistema de matriz hidrofílico/hidrófobo; dentro de um sistema de gordura-cera; ou dentro de um sistema particulado revestido por filme.

Os sistemas de matriz hidrofílica mostram difusão uniforme e constante do ingrediente ativo a partir de um tablete preparado com um polímero de gelificação hidrofílico (i.e., um polímero de sistema de matriz hidrofílica) depois que o tablete é colocado em um ambiente aquoso. A liberação do ingrediente ativo do sistema é controlada por uma barreira de difusão de gel que é formada por um processo que usualmente é uma combinação de hidratação de gel, difusão do ingrediente ativo, e erosão do gel.

Os sistemas de matriz hidrófoba (plástica) utilizam polímeros inertes, insolúveis (i.e., polímeros de sistema de matriz hidrófobos) e copolímeros para formar uma estrutura de esqueleto poroso na qual o ingrediente ativo é embebido. A liberação controlada é efetuada por difusão do ingrediente ativo através de canais e poros de umidificação capilar da matriz, e através de erosão da própria matriz.

Os sistemas de matriz hidrofílica/hidrófoba utilizam uma combinação de polímeros hidrofílicos e hidrófobos que formam uma matriz solúvel/insolúvel na qual é embebido o ingrediente ativo. A liberação controlada do ingrediente ativo é através de difusão pelos poros e por difusão do gel assim como erosão da matriz do tablete. Espera-se que o polímero hidrofílico retarde a velocidade de difusão do gel.

Em sistemas de gordura-cera, o ingrediente ativo é incorporado em um fundido

quente de gordura-cera (i.e., matriz retardante erodível), solidificada, revestida e comprimida com excipientes apropriados do tablete. A liberação controlada do ingrediente ativo é efetuada através de difusão pelos poros e erosão do sistema gordura-cera. A adição de um tensoativo como um agente de dispersão auxilia a penetração da água do sistema para provocar a erosão.

Os sistemas particulados revestidos por filme incluem granulações de liberação por tempo, preparadas por processo de extrusão-esferonização ou através de processo convencional de granulação que foram revestidos por filme para produzir espécies diferentes de partículas de liberação controlada com características específicas de liberação do ingrediente ativo. As partículas de liberação controlada poderão ser comprimidas simultaneamente com excipientes apropriados para produzir tabletes com o perfil de liberação controlado desejado. A liberação do ingrediente ativo é por erosão de partícula em pH ácido (gástrico) ou alcalino (intestinal).

As formulações de tablete de liberação imediata constituídas do ingrediente ativo foram preparadas para fins de comparação somente, compondo-se o ingrediente ativo com excipientes apropriados, incluindo, mas não limitados a, cargas de liberação imediata, aglutinantes, deslizantes, desintegrantes e lubrificantes, para fornecer características de tabletagem satisfatórias e desintegração rápida subsequente e dissolução dos tabletes.

As formulações de tablete de liberação controlada da invenção poderão ser fabricadas por métodos que incluem, mas não são limitados a, compressão direta (mistura a seco do ingrediente ativo com excipientes escoáveis, seguido por compressão), granulação úmida (aplicação de uma solução aglutinante na mistura de pó, seguido por secagem, revestimento, mistura de compressão), granulação a seco ou compactação (adensamento do ingrediente ativo ou da mistura de ingrediente ativo/pó através da formação de uma pasta ou para a obtenção de grânulos escoáveis, compressíveis) e, granulação de gordura-cera (fundido a quente) (embebendo o ingrediente ativo em álcoois graxos fundidos, seguido por resfriamento, revestimento, mistura e compressão), e revestimento por filme de particulados (mistura a seco, granulação úmida, trituração, extrusão, esferonização, secagem, revestimento por filme, seguido por mistura de espécies diferentes de esferas revestidas por filme, e compressão).

De interesse especial para a invenção é o método de fabricação de formulações de tabletes de liberação controlada da invenção, de tal forma que cada tablete seja composto por 100 mg, 250 mg, 300 mg, 500 mg, ou 600 mg do ingrediente ativo. Os métodos de fabricação destes tabletes incluem, mas não são limitados aos seguintes métodos:

a. compressão direta.

b. adensamento úmido do ingrediente ativo e amido 1500 ou Povidone K29/32 com água purificada, seguido por secagem em bandeja até um nível de umidade de 2 - 3%, pe-

so/peso, e mistura com excipientes de compressão direta.

c. gordura-cera (fundida a quente).

Em uma versão do método de compressão direta, a quantidade desejada do ingrediente ativo e a quantidade desejada de amido 1500, Povidone K29/32, Lactose Fast Flo, Anhydrous Emcompress ou Carbopol 71G são misturadas manualmente em uma sacola pequena de polietileno (PE) ou um recipiente de polietileno de alta densidade (HDPE) de 500 ml, durante aproximadamente um minuto e então passados através de uma peneira com malha #30. A mistura resultante é então misturada com as quantidades desejadas dos excipientes restantes na formulação desejada, excluindo estearato de magnésio e ácido esteárico, durante aproximadamente 2 minutos em uma sacola pequena de PE ou um recipiente de HDPE de 500 ml. Aproximadamente 1 g da mistura resultante é então misturada com a quantidade desejada de estearato de magnésio e ácido esteárico, passada através de uma peneira de malha #30, retornada para a mistura resultante restante e então misturada durante aproximadamente um minuto. A mistura resultante é então comprimida em tabletes para um peso final de tablete de 225 mg ou 300 mg (para tabletes contendo 100 mg de ingrediente ativo) ou 630 mg ou 675 mg (para tabletes contendo 300 mg de ingrediente ativo) utilizando uma prensa de tabletes convencional de bancada de topo.

Em outra versão do método de compressão direta, a quantidade desejada do ingrediente ativo previamente peneirado (malha #40) e do amido 1500 é colocada em um vaso em V de 4 quartos e misturada a 25 rpm durante 3 minutos. É adicionada na mistura resultante a quantidade desejada de Prosolv SMCC 90, (malha #30), lactose de escoamento rápido, Methocel K4M e ácido esteárico (peneirado previamente através de uma malha #40) e a mistura resultante é misturada durante 5 minutos a 25 rpm. É então adicionado estearato de magnésio em uma quantidade igual da mistura resultante, que é então misturada em uma sacola pequena de polietileno durante aproximadamente 1 minuto, é passada através de uma peneira com malha #30 manualmente e é retornada para a mistura resultante. A mistura final resultante é misturada durante 2 minutos a 25 rpm e então é comprimida em tabletes com um peso final do tablete de 630 mg ou 675 mg (para tabletes contendo 300 mg de ingrediente ativo) utilizando uma prensa convencional de tabletagem.

Em uma versão do método de adensamento úmido, a quantidade desejada de ingrediente ativo é misturada com a quantidade desejada de amido 1500 ou Povidone K 29/32 e a mistura resultante é passada através de uma peneira com malha # 30. É adicionada água purificada na mistura peneirada até que ela alcance um ponto final de adensamento satisfatório. A massa úmida resultante é passada através de uma peneira de malha #12 sobre uma bandeja e é secada a 60 ° C durante 2 a 3h até ser obtido um nível de umidade de 2 - 3%. Os grânulos secos resultantes são passados através de uma peneira de malha # 20 para uma bolsa de PE pequena ou um recipiente de HDPE de 500 ml. São adicionados nos

grânulos secos peneirados as quantidades desejadas dos excipientes restantes da formulação, excluindo estearato de magnésio e ácido esteárico. Os conteúdos são misturados durante aproximadamente 2 minutos. Aproximadamente 1 g da mistura resultante é então misturada com as quantidades desejadas de estearato de magnésio e ácido esteárico, passados através de uma peneira de malha # 30, adicionados de volta para a mistura resultante restante e então misturados durante aproximadamente 1 minuto. A mistura final resultante é comprimida em tabletes com um peso final de tablete de 225 mg ou 300 mg (para tabletes contendo 100 mg de ingrediente ativo) e 630 mg ou 675 mg (para tabletes contendo 300 mg de ingrediente ativo) utilizando-se uma prensa convencional de tabletes.

Em uma versão do método de gordura-cera (fundida a quente), a quantidade desejada de gordura-cera, de preferência, um retardante erodível escolhido de cetoestearil álcool e cetil álcool, é colocado em um recipiente de aço inoxidável, o qual é então aquecido até que a cera seja completamente liquefeita (i.e., se derreta completamente). As quantidades desejadas do ingrediente ativo, Lactose Fast Flo e Prosolv SMCC90 são então adicionadas na cera derretida com agitação contínua e aquecida até ser completamente dispersada. Alternativamente, somente a quantidade desejada do ingrediente ativo é dispersado na cera derretida. As partículas resultantes semelhantes a grânulos são passadas através de uma peneira de malha # 20 e colocadas em uma sacola pequena de PE ou um recipiente de 500 ml de HDPE. No caso da cera derretida contendo somente o ingrediente ativo, as partículas peneiradas são misturadas com Lactose Fast Flo e Prosolv SMCC90 durante aproximadamente 2 minutos em uma sacola pequena de PE ou em um recipiente de 500 ml de HDPE. Aproximadamente 1 g de cada mistura é misturada com as quantidades desejadas de estearato de magnésio e de ácido esteárico, é passada através de uma peneira de malha # 30, é retornada para a mistura, e é misturada durante aproximadamente 1 minuto. A mistura final é comprimida em tabletes com pesos de 225 mg (para tabletes contendo 100 mg de ingrediente ativo) e 630 mg ou 675 mg (para tabletes contendo 100 mg de ingrediente ativo) utilizando-se uma prensa convencional de tabletes.

Em outra versão do método de gordura-cera (fundida a quente), a quantidade desejada de gordura-cera, de preferência, cetoestearil álcool, é derretida a aproximadamente 70 ° C em um misturador até que a cera seja liquefeita. As quantidades desejadas de Lactose Fast Flo e Prosolv SMCC90 são misturadas durante aproximadamente 1 minuto em uma sacola de PE com revestimento duplo e separadas. A quantidade desejada do ingrediente ativo é adicionada na cera derretida com agitação contínua e é aquecida até aproximadamente 70 ° C até que o ingrediente ativo seja completamente dispersado. A mistura de excipientes é então adicionada na cera derretida com agitação e é mantida aquecida entre 40 ° C e 60 ° C até a dispersão ser completada. As partículas semelhantes a grânulos resultantes são resfriadas até a temperatura ambiente, são passadas através de uma peneira de

malha # 20 e são colocadas em uma sacola de PE com revestimento duplo. As partículas peneiradas são então misturadas com ácido esteárico em uma carcaça em V de 4 quartos durante aproximadamente 2 minutos a 25 rpm. É adicionado estearato de magnésio a uma quantidade igual da mistura de ácido esteárico, são misturadas em uma sacola pequena de PE durante aproximadamente 1 minuto, são passadas através de uma peneira de malha # 20 manualmente, retornadas para a mistura de ácido esteárico e a mistura final é misturada durante 3 minutos a 25 rpm. A mistura final foi comprimida em tabletes com um peso de 630 mg ou 675 mg (para tabletes contendo 300 mg de ingrediente ativo) utilizando-se uma prensa convencional de tabletes.

Em realizações específicas, o composto de modulação de canal de íon é administrado em uma ou mais doses de uma formulação de tablete, tipicamente para administração oral. A formulação de tabletes poderá ser, por exemplo, uma formulação de liberação controlada. Em realizações especiais, um tablete é constituído de 100, 150, 200, 250, 300, 500, ou 600 mg de um composto de modulação de canal de íon, como o cloridrato de vernakalant.

Foram descritas várias formulações administradas oralmente dos compostos de modulação de canal de íon da invenção atual, por exemplo, nas solicitações de patentes americanas de número 11/832.580 e 60/953.431. Qualquer destas formulações poderia ser utilizada de acordo com a invenção atual. Em uma realização, uma formulação constituída do composto de modulação de canal de íon e pelo menos um polímero de sistema de matriz hidrofílica é escolhido do grupo que consiste de: carbomero, maltodextrina, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metil celulose, e polioxoacetato.

Em uma certa realização, o composto de modulação de canal de íon é administrado em uma formulação de tablete de liberação controlada constituída de uma quantidade terapêuticamente efetiva do composto de modulação de canal, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis. Em uma realização, o excipiente farmacologicamente aceitável é um polímero de sistema de matriz hidrofílica escolhido do grupo consistindo de carbomero, maltodextrina, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metil celulose, e polioxoacetato.

Em várias realizações, uma formulação de tablete é constituída por cerca de 20 mg a cerca de 500 mg do composto de modulação de canal de íon. Em realizações relacionadas, o tablete é constituído por cerca de 50 mg a cerca de 300 mg de composto de modulação de canal de íon. Em uma realização, o tablete é constituído por cerca de 100 mg a cerca de 300 mg do composto de modulação de canal de íon. Em realizações específicas, o tablete é constituído por cerca de 100 mg, cerca de 150 mg, cerca de 200 mg, cerca de 250 mg, ou cerca de 300 mg do composto de modulação de canal de íon, como por exemplo, o cloridrato de vernakalant. Em outras realizações relacionadas, o tablete é constituído por cerca

de 500 ou cerca de 600 mg do composto de modulação de canal de íon.

Em uma realização específica, a formulação de tablete de liberação controlada é constituída por: cerca de 300 mg de cloridrato de vernakalant; cerca de 120 mg de hidroxipropil metil celulose; cerca de 30 mg de amido pré-gelatinizado; cerca de 90 mg de celulose microcristalina silicificada; cerca de 81 mg de monoidrato de lactose; cerca de 4,5 mg de ácido esteárico; e cerca de 4,5 mg de estearato de magnésio.

Em uma realização específica, a formulação de tablete de liberação controlada é constituída por: cerca de 250 mg de cloridrato de vernakalant; cerca de 100 mg de hidroxipropil metil celulose; cerca de 25 mg de amido pré-gelatinizado; cerca de 75 mg de celulose microcristalina silicificada; cerca de 67,5 mg de monoidrato de lactose; cerca de 3,75 mg de ácido esteárico; e cerca de 3,75 mg de estearato de magnésio.

Em uma realização específica, a formulação de tablete de liberação controlada é constituída por: cerca de 500 mg de cloridrato de vernakalant; cerca de 200 mg de hidroxipropil metil celulose; cerca de 50 mg de amido pré-gelatinizado; cerca de 150 mg de celulose microcristalina silicificada; cerca de 135 mg de monoidrato de lactose; cerca de 7,5 mg de ácido esteárico; e cerca de 7,5 mg de estearato de magnésio.

Em uma realização específica, a formulação de tablete de liberação controlada é constituída por: cerca de 200 mg de cloridrato de vernakalant; cerca de 80 mg de hidroxipropil metil celulose; cerca de 20 mg de amido pré-gelatinizado; cerca de 60 mg de celulose microcristalina silicificada; cerca de 54 mg de monoidrato de lactose; cerca de 3,0 mg de ácido esteárico; e cerca de 3,0 mg de estearato de magnésio.

Em certas realizações, o excipiente farmacologicamente aceitável é um retardante erodível escolhido do grupo consistindo de cetil álcool ou cetostearyl álcool.

Em uma realização específica, a formulação de tablete de liberação controlada é constituída por: cerca de 300 mg de cloridrato de vernakalant; cerca de 150 mg de cetostearyl álcool; cerca de 105 mg de celulose microcristalina silicificada; cerca de 111 mg de monoidrato de lactose; cerca de 4,5 mg de ácido esteárico; e cerca de 4,5 mg de estearato de magnésio. Em realizações relacionadas, a formulação de tablete de liberação controlada é constituída por cerca de 200 ou cerca de 250 mg de cloridrato de vernakalant e uso de outros excipientes na mesma proporção, conforme indicado para a formulação de 300 mg de cloridrato de vernakalant.

Em certas realizações, o composto de modulação de canal de íon é administrado em uma formulação de tablete de liberação prolongada constituída por uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto de modulação de canal de íon, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, incluindo, por exemplo, carbomero, hidroxí etil celulose, hidroxipropil celulose, ou hidroxipropil metil celulose.

Em uma realização específica, a formulação de tablete de liberação prolongada é constituída por: cerca de 300 mg de cloridrato de vernakalant; cerca de 323 mg de hidroxipropil metil celulose; cerca de 70 mg de fosfato di-cálcico anidro; cerca de 7,0 mg de estearato de magnésio. Em realizações relacionadas, a formulação de tablete de liberação controlada é constituída por cerca de 200 ou cerca de 250 mg de cloridrato de vernakalant e uso de outros excipientes na mesma proporção, conforme indicado para a formulação de cloridrato de vernakalant de 300 mg.

Em realizações específicas, a invenção atual apresenta formas de dosagem unitária de cloridrato de vernakalant, incluindo formas de dosagem unitária compostas de cerca de 150 mg, cerca de 200 mg, cerca de 250 mg, cerca de 300 mg, cerca de 400 mg, cerca de 500 mg, ou cerca de 600 mg de cloridrato de vernakalant.

Composições descritas aqui como "contendo um composto da" fórmula (I), (II) ou (I-II) incluem composições que contêm mais de um composto da fórmula (I), (II) ou (III).

Quando utilizado para referir-se a um valor, o termo "cerca de" inclui o valor indicado.

Os exemplos seguintes são apresentados como uma orientação para auxiliar a prática da invenção e não se destinam a ser uma limitação do escopo da invenção.

EXEMPLO 1

FARMACOCINÉTICA (PK), SEGURANÇA, E TOLERABILIDADE DO CLORIDRATO DE VERNAKALANT ADMINISTRADO ORALMENTE

Foi conduzido um estudo clínico da fase I para demonstrar a PK, segurança, e tolerabilidade do cloridrato de vernakalant, administrado oralmente durante sete dias de dosagem repetida dentro de um regime de doses crescentes. O estudo examinou estes parâmetros em 40 voluntários saudáveis com genótipo como metabolizadores extensos de CYP2D6 e 15 com genótipo como metabolizadores pobres de CYP2D6.

Descobriu-se que o cloridrato de vernakalant administrado oralmente era seguro e bem tolerado em todos os níveis de dose. Aumentos proporcionais da dose em níveis de plasma do cloridrato de vernakalant e seus metabolitos foram vistos com níveis constantes de plasma alcançados dentro de 3 - 4 dias. A dose máxima administrada durante 7 dias foi de 900 mg duas vezes por dia (1.800 mg-dia), produzindo níveis de sangue de cloridrato de vernakalant que se aproximaram dos níveis de pico no sangue, demonstrando ser efetivos para a conversão da fibrilação atrial através de administração intravenosa. A formulação oral de liberação controlada produziu níveis prolongados do fármaco no sangue durante um intervalo considerado adequado para a terapia oral de uso crônico.

Todos os eventos adversos emergentes do tratamento eram suaves, exceto para dois indivíduos que apresentaram coceira moderada e formigamento na pele. Não houveram eventos adversos sérios. Não foram encontradas alterações clinicamente relevantes em

laboratório clínico, sinais vitais, ou medições ECG. O intervalo QT da linha de referência (413 ± 19 ms) era inalterado (408 ± 25 ms) quando medido em níveis de plasma de C_{max} depois de 7 dias de tratamento com 900 mg de cloridrato de vernakalant, duas vezes por dia. O cloridrato de vernakalant parecia ser bem tolerado em indivíduos tratados durante 7 dias com doses de até 900 mg duas vezes por dia.

EXEMPLO 2

ABSORÇÃO ORAL DO CLORIDRATO DE VERNAKALANT

A biodisponibilidade oral do cloridrato de vernakalant foi demonstrada em um estudo de avaliação de dose crescente, duplamente cega, controlada por placebo, aleatória, prospectiva, em um total de 24 indivíduos voluntários humanos saudáveis. Os primeiros 8 indivíduos ficaram em jejum durante a noite e foram escolhidos aleatoriamente para receberem placebo ($n=2$) ou 5 mg/kg p.o. de cloridrato de vernakalant ($n=6$). Um segundo grupo de 8 indivíduos alimentados foi avaliado com a mesma dose ($n=6$) ou placebo ($n=2$), e um terceiro grupo de 8 indivíduos foi colocado em jejum e escolhidos aleatoriamente para receberem placebo ($n=2$) ou 5 mg/kg p.o. de cloridrato de vernakalant ($n=6$). Um segundo grupo de 8 indivíduos alimentados foi avaliado com a mesma dose ($n=6$) ou placebo ($n=2$), e um terceiro grupo de 8 indivíduos foi colocado em jejum e escolhidos aleatoriamente para receberem placebo ($n=2$) ou 7,5 mg/kg p.o. de cloridrato de vernakalant ($n=6$).

O cloridrato de vernakalant mostrou uma absorção rápida e extensa após uma só dose oral em ambos os indivíduos em jejum e alimentados. A maioria dos indivíduos atingiu os níveis máximos de plasma (C_{max}) dentro de 30 - 60 minutos do recebimento da dose. A C_{max} em voluntários em jejum foi de $1,8 \pm 0,4$ µg/ml depois de 5 mg/kg p.o. e $1,9 \pm 0,5$ µg/ml depois de 7,5 mg/kg p.o. Em voluntários alimentados, a C_{max} era de $1,3 \pm 0,7$ µg/ml depois de 5 mg/kg p.o. A biodisponibilidade oral calculada utilizando-se os dados i.v. anteriores era de $71 \pm 21\%$, $58 \pm 19\%$, e $69 \pm 50\%$, respectivamente, nos grupos. Não haviam diferenças significativas (ANOVA) na C_{max} , T_{max} , ou biodisponibilidade entre os grupos.

Todos os eventos adversos foram transitórios e suaves e somente 5 foram considerados possivelmente relacionados com o fármaco (3 indivíduos). Não houveram alterações significativas nos testes clínicos de laboratório, sinais vitais, intervalos ECG, ou qualquer descoberta clinicamente significativa nos registros Holter.

O cloridrato de vernakalant foi rapidamente e extensamente absorvido até níveis terapêuticos de plasma após a administração oral em homens, indicando que uma formulação oral de cloridrato de vernakalant poderia ser utilizada para a prevenção oral crônica de arritmia, incluindo a fibrilação atrial.

EXEMPLO 3

O CLORIDRATO DE VERNAKALANT EVITA A RECORRÊNCIA DE FIBRILAÇÃO ATRIAL APÓS A CARDIOVERSÃO

Foi demonstrada a segurança, tolerabilidade, e eficácia a curto prazo do cloridrato de vernakalant em indivíduos humanos com fibrilação atrial prolongada (AF) em um estudo de aumento de dosagem, controlado por placebo, de centros múltiplos, duplamente cego, aleatório.

221 indivíduos com AF sintomático (72h - 6 meses de duração) foram escolhidos aleatoriamente para o placebo ou para o cloridrato de vernakalant durante até 28 dias (estratificados para o uso ACE-I ou ARB básico). No Tier 1, os indivíduos receberam 300 mg de cloridrato de vernakalant b.i.d. ou de placebo, e no Tier 2, receberam 600 mg de cloridrato de vernakalant b.i.d. ou placebo. A dosagem foi iniciada em hospital e se requerido a cardioversão foi executada no terceiro dia. Um total de 171 indivíduos foram cardiovertidos com sucesso e continuaram no estudo com visitas semanais de acompanhamento. A eficácia foi avaliada como a ausência de recorrência de AF no ECG semanal e na monitoração transtelefônica durante o estudo.

Um total de 73 indivíduos receberam placebo e 71 a 75 indivíduos receberam 300 mg b.i.d. e 600mg b.i.d de cloridrato de vernakalant, respectivamente. Os demográficos eram geralmente comparáveis entre os grupos. De um modo geral, 63,3% dos indivíduos eram do sexo masculino, 47,5% tinham > 65 anos, 33,9% tinham uma história de falha cardíaca congestiva, e 44,3% tinham um ou mais episódios anteriores de AF. A duração do episódio AF inicial foi de 73 ± 48 dias. As medicações principais concomitantes usadas incluíram ACE-I/ARBs (58%) e beta-bloqueadores (78%). Não foi observado nenhum efeito no intervalo QTc (figura 2). Nos grupos de placebo, 57% dos indivíduos tinham uma recorrência de AF quando comparados com 39% de indivíduos com o grupo de 300 mg b.i.d. de cloridrato de vernakalant (Teste Log-rank $p=0,048$), e 39% dos indivíduos no grupo de 600 mg b.i.d. de cloridrato de vernakalant (teste Log-rank $p=0,060$) (figura 3).

Do início da dosagem até o final do período de 30 dias de acompanhamento, ocorreram sérios eventos adversos em 8% de indivíduos de placebo, 10% de indivíduos com de 300 mg b.i.d de cloridrato de vernakalant, e 11% de indivíduos com 600 mg b.i.d. de cloridrato de vernakalant. Os eventos adversos mais comumente relatados (> 5% e em uma incidência maior em indivíduos com cloridrato de vernakalant do que em indivíduos com placebo) era bradicardia, bradicardia do sinus, e bloqueamento AV do primeiro grau. Ocorreu uma morte devido à MI, considerada não relacionada com o fármaco. Não foram observados "Torsades de Pointes".

Este estudo demonstrou que o cloridrato de vernakalant reduziu a recorrência do AF a curto prazo.

EXEMPLO 4

O CLORIDRATO DE VERNAKALANT EVITA A RECORRÊNCIA DE FIBRILAÇÃO ATRIAL EM ATÉ 90 DIAS

Foi demonstrada a segurança, tolerabilidade, farmacocinética, e eficácia preliminar do cloridrato de vernakalant (oral) durante 90 dias de dosagem em pacientes com fibrilação atrial sintomática prolongada (AF; duração da AF > 72h e < 6 meses) em um estudo de variação de dose, controlada por placebo, duplamente cego, aleatório. Este estudo demonstrou estatisticamente a eficácia significativa para o grupo de pacientes que receberam 500 mg b.i.d. (oral) de cloridrato de vernakalant quando comparado com placebo. Os dados de segurança da análise intermediária também sugeriram que o cloridrato de vernakalant (oral) era bem tolerado na população de pacientes com AF estudada durante este período de dosagem.

Os tabletes de cloridrato de vernakalant (oral) foram preparados a partir de uma mistura da substância do fármaco de cloridrato de vernakalant com excipientes de tablete, incluindo celulose microcristalina silicificada, hidroxipropil metil éter celulose (Hypromellose ou HPMC), amido pré-gelatinizado, monoidrato de lactose, ácido esteárico, e estearato de magnésio. Os tabletes foram comprimidos como múltiplos em peso de uma fórmula comum, para a produção de uma substância do fármaco de cloridrato de vernakalant de 150 mg, 200 mg, ou 300 mg/tablete. Para fins dos materiais do teste clínico seco, os tabletes foram encapsulados em carcaças de cápsula de gelatina branca opaca. As cápsulas contendo os tabletes de 150 e 200 mg receberam uma carga de monoidrato de lactose para terem pesos de cápsula aproximadamente semelhantes ao longo das concentrações da dose. A composição dos tabletes de cloridrato de vernakalant (oral) é mostrada na tabela 6. A composição dos tabletes encapsulados de cloridrato de vernakalant (oral) é mostrada na tabela 7.

Tabela 6. Composição dos tabletes de cloridrato de vernakalant (oral)

Componente	Referencia ao Standard de qualidade	Função	Quantidade por tablete de 150 mg (mg)	Quantidade por tablete de 200 mg (mg)	Quantidade por tablete de 300 mg (mg)
Cloreto de vernakalant	Standard próprio	Substancia do farmaco	150.0+	200.0+	300.0+
Amido pré-gelatinizado	NF/Ph.Eur.	Carga	15.0	20.0	30.0
Celulose microcristalina silicificada	Standard Próprio	Carga/diluente	45.0	60.0	90.0
Monoidrato de lactose	NF/Ph.Eur.	Carga/Diluente	40.5	54.0	81.0
HPMC, K4M	USP/Ph.Eur.	Polímero de	60.0	80.0	120.0

Grau CR Premio		matriz hidrofílica			
Ácido esteárico	NF/Ph.Eur.	Lubrificante	2.25	3.0	4.5
Estearato de magnésio (não-bovino)	NF/Ph.Eur.	Lubrificante	2.25	3.0	4.5
Total			315.0	420.0	630.0

Tabela 7. Composição dos tabletes de cloridrato de vernakalant encapsulado (oral)

Componente	Referencia ao Standard de qualidade	Função	Quantidade por tablete de 150 mg	Quantidade por tablete de 200 mg	Quantidade por tablete de 300 mg
Tabletes de cloreto de vernakalant (oral) cada	Standard próprio	Produto do fármaco	1	1	1
Monodrato de lactose (mg)	NF/Ph.Eur.	Car- ga/Diluyente	237.0	178.0	NA++
Carcça de cápsula de gelatina rígida opaca, branca	Grau farmacêutico	Agente cego	1	1	1

† Poderá ser usada uma mistura de gelatinas e farmacêuticas; quando é usada a gelatina bovina, ela é processada alcalina, grau farmacêutico, em total acordo com todos os requisitos regulatórios farmacêuticos.

5 ‡ Usada somente em dosagens com concentrações de 150 mg e 200 mg.

Os indivíduos com AF prolongada foram escolhidos aleatoriamente para placebo ou cloridrato de vernakalant por um período de até 90 dias. Os indivíduos tratados com cloridrato de vernakalant receberam 150 mg b.i.d., 300 mg b.i.d., ou 500 mg b.i.d. Depois dos primeiros três dias, os pacientes que ainda estavam com fibrilação atrial foram cardioconvertidos eletricamente. Os pacientes cardioconvertidos com sucesso continuaram a receber vernakalant (oral) ou placebo durante o restante do teste de 90 dias e foram monitorados durante todo o período de dosagem.

Uma análise Kaplan-Meier dos 446 pacientes incluídos no estudo demonstrou um benefício de eficácia significativo para o grupo com dosagem de 500 mg b.i.d. quando comparado com o de placebo (dois lados, $p < 0,05$). O tempo médio para a recorrência da fibrilação atrial era maior do que 90 dias para o grupo de dosagem de 500 mg b.i.d., comparado com 39 dias para o grupo de placebo. 52% de pacientes no grupo de dosagem de 500 mg b.i.d. ($n=110$) completaram o estudo em ritmo normal do coração em comparação com 39% de pacientes que recebiam placebo ($n=118$). A análise de eficácia intermediária para os grupos de dosagem de 150 mg b.i.d. ($n=110$) e de 300 mg b.i.d. ($n=68$) não atingiu significância estatística no tempo de 90 dias.

Os dados de segurança para todos os grupos de dosagem sugerem que o vernakalant (oral) era bem tolerado dentro da população de segurança intermediária (537), que inclui pacientes escolhidos aleatoriamente que não entraram na fase de manutenção do estudo. Durante o período de dosagem em análise, não havia nenhuma diferença na incidência de eventos adversos sérios entre os grupos de tratamento. Os eventos adversos sérios potencialmente relacionados com o fármaco ocorreram em 1% de pacientes de placebo, 2% de pacientes no grupo de dosagem de 150 mg b.i.d., 0% de pacientes no grupo de dosagem de 300 mg b.i.d., e 1% dos pacientes no grupo de dosagem de 500 mg b.i.d. Não houve nenhum caso de "Torsades de Pointes" relacionados com o fármaco, uma arritmia bem caracterizada que é um efeito colateral ocasional de alguns fármacos anti-arrítmicos atuais. Houve duas mortes durante este período, ambas não relacionadas com o cloridrato de vernakalant (oral), constituídas de um paciente no grupo de dosagem de 150 mg b.i.d. que morreu de câncer cervical no dia 79, e um paciente no grupo de placebo, que morreu no dia 86 depois de sofrer um infarto isquêmico.

EXEMPLO 5

FORMULAÇÃO DE TABLETE DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE 100 MG SISTEMA DE MATRIZ HIDROFÍLICA

Uma formulação de tablete de liberação controlada da invenção composta de 100 mg do ingrediente ativo em um sistema de matriz hidrofílica é preparada pelo método de compressão direta. Nesta formulação, o ingrediente ativo, cloridrato de vernakalant, é misturado com amido 1500 em uma sacola pequena de polietileno ou em um recipiente de 500 ml de HDPE durante aproximadamente um minuto, e então é passado através de uma peneira de malha # 30. A mistura peneirada é então transferida para a sua sacola original de polietileno juntamente com Prosolv SMCC 90, Lactose Fast Flo e Methocel K4M e misturada durante dois minutos. Uma porção (por exemplo, 1 g) desta mistura é então misturada com estearato de magnésio e ácido esteárico em uma sacola de polietileno, é transferida de volta para a mistura volumosa através de uma peneira de malha # 30 e é misturada durante 1 minuto. Os tablets poderão ser comprimidos com uma punção adequada. Esta formulação,

a formulação hidrofílica #100-1, é descrita na tabela 8 abaixo.

Tabela 8: formulação hidrofílica #100-1 de 100 mg

Ingrediente	Mg/tablete	% p/p	Peso (gr)
Ingrediente ativo	100.00	33.33	5.00
Amido 1500	15.00	5.00	0,75
Prosolv SMCC 90	45.70	15.23	2.29
Lactose Fast Flo	91.30	30.43	4.57
Methocel K4M	45.00	15.00	2.25
Ácido esteárico	1.50	0.50	0.08
Estearato de magnésio	1.50	0.50	0.08
Peso total do tablete (mg)	300.00	100.00	155.00

EXEMPLO 6

FORMULAÇÕES DE TABLETE DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE 100 MG SISTEMA DE MATRIZ HIDROFÍLICA

A tabela 9 seguinte apresenta uma formulação de tablete de liberação controlada da invenção, constituída de 100 mg do ingrediente ativo, cloridrato de vernakalant, em um sistema de matriz hidrofílica. Esta formulação foi preparada pelo método de compressão direta apresentado aqui utilizando Methocel K4M grau de liberação controlada como o agente de liberação controlada.

Tabela 9: Formulação hidrofílica de 100 mg

	Formulação Hidrofílica #100-2
Ingredientes	mg/tablete
Ingrediente ativo	100.00
Methocel K4M	40.00
Amido 1500	10.00
Prosolv SMCC90	32.00
Lactose Fast Flo	40.00
Ácido esteárico	1.50
Estearato de magnésio (não bovino)	1.50
Peso total do tablete (mg)	225.00

A formulação hidrofílica #100-2 também foi preparada pelo método de adensamento úmido descrito aqui.

EXEMPLO 7

FORMULAÇÕES DE TABLETE DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE 300 MG SISTEMA DE MATRIZ HIDROFÍLICA

A tabela 10 seguinte apresenta uma formulação de tablete de liberação prolongada da invenção, composta de 300 mg do ingrediente ativo, cloridrato de vernakalant, em um sistema de matriz hidrofílica. Esta formulação foi preparada através de compressão três vezes do peso da formulação hidrofílica #100-3.

5 Tabela 10: Formulações hidrofílicas de 300 mg

	Formulação Hidrofílica #300-1
Ingredientes	mg/tablete
Ingrediente ativo	300.00
Methocel K4M	120.00
Amido 1500	310.00
Prosolv SMCC90	96.00
Lactose Fast Flo	120.00
Ácido esteárico	4.50
Estearato de magnésio (não bovino)	4.50
Peso total do tablete (mg)	675.00

EXEMPLO 8

FORMULAÇÕES DE TABLETE DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE 300 MG SISTEMA DE MATRIZ HIDROFÍLICA

10 A tabela 11 seguinte apresenta uma formulação de tablete de liberação controlada da invenção composta de 300 mg do ingrediente ativo, cloridrato de vernakalant, em um sistema de matriz hidrofílica. A formulação hidrofílica #300-2 foi preparada reduzindo-se o peso calculado do tablete de 675 mg da formulação hidrofílica #300-1 para 630 mg, reduzindo-se a quantidade de Lactose Fast Flo e de Prosolv SMCC 90.

Tabela 11: Formulação hidrofílica de 300 mg

	Formulação Hidrofílica #300-2
Ingredientes	mg/tablete
Ingrediente ativo	300.00
Methocel K4M	120.00
Amido 1500	30.00
Prosolv SMCC90	90.00
Lactose Fast Flo	81.00
Ácido esteárico	4.50

Estearato de magnésio (não bovino)	4.50
Peso total do tablete (mg)	630.00

EXEMPLO 9**FORMULAÇÕES DE TABLETE DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE 100 MG SISTEMA DE MATRIZ HIDROFÍLICA (DIFERENTE DE CELULOSE)**

A tabela 12 seguinte apresenta três formulações de liberação controlada da invenção, compostas de 100 mg do ingrediente ativo, cloridrato de vemakalant, em um sistema de matriz hidrofílica (diferente de celulose). As formulações hidrofílicas #100-1 e #100-3 (diferentes de celulose) foram preparadas pelo método de compressão direta. A formulação hidrofílica #100-2 (diferente de celulose) foi preparada pelo método de adensamento úmido descrito aqui, onde o ingrediente ativo e o amido são misturados com água, seguido por secagem e mistura com os excipientes de compressão direta. As três formulações tinham pesos de tablete de 225 mg.

Tabela 12: formulações hidrofílicas de 100 mg (diferentes de celulose)

	Formulação Hidrofílica (Não-celulose) #100-1	Formulação Hidrofílica (Não-celulose) #100-1	Formulação Hidrofílica (Não-celulose) #100-1
Ingredientes	mg/tablete	mg/tablete	mg/tablete
Ingrediente ativo	100.00	100.00	100.00
Amido 1500	-	10.00	10.00
Prosolv SMCC90	33.75	32.00	39.50
Lactose Fast Flo	-	46.25	50.00
Poliétileno glicol	45.00	-	-
Carbopol 971P	-	33.75	-
Polyox WSR 1105	-	-	22.50
Anhydrous Emcom-press	27.50	-	-
Eudragit RS PO	15.75	-	-
Ácido esteárico	1.50	1.50	1.50
Estearato de magnésio (não bovino)	1.50	1.50	1.50
Peso total do tablete (mg)	225.00	225.00	225.00

A formulação hidrofílica #100-2 (diferente de celulose) também foi preparada pelo método de compressão direta descrito aqui.

EXEMPLO 10**FORMULAÇÕES DE TABLETE DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE 300 MG
SISTEMA DE MATRIZ HIDROFÍLICA (DIFERENTE DE CELULOSE)**

A tabela 13 seguinte apresenta uma formulação de tablete de liberação controlada da invenção, composta de 300 mg do ingrediente ativo, cloridrato de vernakalant, em um sistema de matriz hidrofílica (diferente de celulose). A formulação hidrofílica #300-1 (diferente de celulose) foi preparada por compressão de três vezes o peso calculado da formulação hidrofílica #100-2 (diferente de celulose) depois da redução do peso final calculado do tablete de 675 mg para 630 mg, através da redução das quantidades de Prosolv SMCC 90, Lactose Fast Flo e Carbopol 71G presentes na formulação final.

Tabela 13: Formulação hidrofílica (diferente de celulose) de 300 mg

	Formulação Hidrofílica #300-1
Ingredientes	mg/tablete
Ingrediente ativo	300.00
Amido 1500	30.00
Prosolv SMCC90	90.00
Lactose Fast Flo	105.00
Carbopol 971P	96.00
Ácido esteárico	4.50
Estearato de magnésio (não bovino)	4.50
Peso total do tablete (mg)	630.00

EXEMPLO 11**FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE 100 MG
SISTEMA DE GORDURA-CERA E SISTEMA DE MATRIZ HIDRÓFOBA**

A tabela 14 seguinte apresenta formulações de tablete de liberação controlada da invenção compostas de 100 mg do ingrediente ativo, cloridrato de vernakalant, em um sistema de matriz hidrófobo ou em um sistema de gordura-cera (fundida a quente). Estas formulações foram preparadas pelos métodos apresentados aqui. A formulação de sistema de matriz hidrofílica preparada no exemplo 1 é mostrada somente para fins de comparação.

Tabela 14: Formulações de liberação controlada de 100 mg

	Formulação Hidrófoba #100-1**	Formulação Gordura-cera #100-1**	Formulação hidrofílica #100-1*
Ingredientes	% p/p	% p/p	% p/p
Ingrediente ativo	44.44	44.44	33.33

Methocel K4M	-	-	15.00
Cetil álcool	-	22.22	-
Etil celulose	8.80	-	-
Kollidon SR	31.11	-	-
Amido 1500	-	-	5.00
Prosolv SMCC90	-	15.56	15.23
Lactose	14.22	16.44	30.43
Ácido esteárico	0.67	0.67	0.50
Estearato de magnésio (não bovino)	0.67	0.67	0.50
Total	100.00	100.00	100.00

* peso do tablete: 300 mg

** peso do tablete: 225 mg

EXEMPLO 12

FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE 100 MG

SISTEMA DE MATRIZ HIDRÓFOBA

A tabela 15 seguinte apresenta formulações de tablete de liberação controlada da invenção, compostas de 100 mg do ingrediente ativo, cloridrato de vernakalant, em um sistema de matriz hidrófobo. A formulação #100-2 hidrófoba e a formulação #100-3 hidrófoba foram preparadas utilizando-se Kollidon SR e Ethilcellulose Standard 4 como os agentes de liberação controlada. A formulação hidrófoba #100-4 foi preparada utilizando-se Kollidon SR e Eudragit RS PO como os polímeros de liberação controlada. As três formulações foram processadas pelo método de compressão direta apresentado aqui.

Tabela 15: formulações hidrófobas de 100 mg

	Formulação Hidrófoba #100-2	Formulação Hidrófoba #100-3	Formulação Hidró- foba #100-4
Ingredientes	mg/tablete	mg/tablete	mg/tablete
Ingrediente ativo	100.00	100.00	100.00
Etil celulose	20.00	20.00	-
Kollidon SR	70.00	70.00	45.00
Amido 1500	32.00	32.00	-
Anhydrous Emcompress	-	-	32.00
Eudragit RS PO	-	-	45.00
Prosolv SMCC90	-	15.56	-
Ácido esteárico	1.50	1.50	1.50

Estearato de magnésio	1.50	1.50	1.50
Peso Total do tablete (mg)	225.00	225.00	225.00

A tabela 16 seguinte apresenta uma formulação de tablete de liberação controlada da invenção, composta de 100 mg do ingrediente ativo, cloridrato de vernakalant, em um sistema de matriz hidrófobo. Esta formulação hidrófoba #100-5 foi preparada pelo método de adensamento úmido.

5 Tabela 16: Formulação hidrófoba de 100 mg

	Formulação hidrófoba #100-5
Ingredientes	mg/tablete
Ingrediente ativo	100.00
Povidone K 29/32	11.00
Kollidon SR	60.00
Anhydrous Emcompress	31.00
Eudragit RS PO	20.00
Ácido esteárico	1.50
Estearato de magnésio	1.50
Peso total do tablete (mg)	225.00

EXEMPLO 13

FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE 100 MG SISTEMA DE MATRIZ HIDROFÍLICA/HIDRÓFOBA

10 A tabela 17 seguinte apresenta uma formulação de tablete de liberação controlada da invenção, composta de 100 mg do ingrediente ativo, cloridrato de vernakalant, em um sistema de matriz hidrofílica/hidrófoba. A formulação #100-1 hidrofílica/hidrófoba foi preparada utilizando-se maltodextrina como o agente hidrófobo e Carbopol 71G como o agente de liberação controlada hidrofílico. A formulação foi preparada utilizando-se o método de compressão direta apresentado aqui.

15 Tabela 17: Formulação hidrofílica/hidrófoba de 100 mg

	Formulação Hidrofílica/hidrófoba #100-1
Ingredientes	mg/tablete
Ingrediente ativo	100.00
Lactose Fast Flo	9.00

Carbopol 71G	11.00
Anhydrous Emcompress	39.50
Povidone K29/32	10.00
Maltodextrina	22.50
Ácido esteárico	1.50
Estearato de magnésio	1.50
Peso total do tablete (mg)	225.00

A tabela 18 seguinte apresenta uma formulação de tablete de liberação controlada da invenção, composta de 100 mg do ingrediente ativo, cloridrato de vernakalant, em um sistema de matriz hidrofílica/hidrófoba. A formulação #100-2 hidrofílica/hidrófoba foi preparada utilizando-se o método de adensamento úmido apresentado aqui e Kollidon SR e Eudragit RS PO como o seu agente de liberação controlada hidrófobo principal e Methocel K4M como o seu agente de liberação controlada hidrofílico.

Tabela 18: Formulação hidrofílica/hidrófoba de 100 mg

	Formulação Hidrofílica/hidrófoba #100-2
Ingredientes	mg/tablete
Ingrediente ativo	100.00
Methocel K4M	11.00
Kollidon SR	50.00
Anhydrous Emcompress	30.00
Povidone K29/32	11.00
Eudragit RS PO	20.00
Ácido esteárico	1.50
Estearato de magnésio	1.50
Peso total do tablete (mg)	225.00

EXEMPLO 14

FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE 300 MG SISTEMA DE MATRIZ HIDROFÍLICA/HIDRÓFOBA

A tabela 19 seguinte apresenta uma formulação de tablete de liberação controlada da invenção, composta de 300 mg do ingrediente ativo, cloridrato de vernakalant, em um sistema de matriz hidrofílica/hidrófoba. A formulação hidrofílica/hidrófoba #300-1 foi preparada através de compressão três vezes do peso da formulação #100-2 hidrofílica/hidrófoba (o peso final calculado do tablete de 675 mg foi reduzido para 630 mg através da redução e ajuste das quantidades de Methocel K4M, Povidone K29/32, Kollidon SR, Eudragit RS PO e Anhydrous Emcompress presentes na formulação).

Tabela 19: formulação hidrofilica/hidrófoba de 300 mg

	Formulação hidrofilica/hidrófoba #300-1
Ingredientes	mg/tablete
Ingrediente ativo	300.00
Methocel K4M	30.00
Kollidon SR	135.00
Anhydrous Emcompress	81.00
Povidone K29/32	30.00
Eudragit RS PO	45.00
Ácido esteárico	4.50
Estearato de magnésio	4.50
Peso total do tablet	630.00

EXEMPLO 15**FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE 100 MG
SISTEMA DE GORDURA-CERA**

A tabela 20 seguinte apresenta três formulações de tablet de liberação controlada da invenção, compostas de 100 mg do ingrediente ativo, cloridrato de vernakalant, em um sistema de gordura-cera. As três formulações foram preparadas pelo método de gordura-cera apresentado aqui, onde todos os ingredientes, exceto o estearato de magnésio e o ácido esteárico, foram dispersados na cera, i.e., no cetoestearil álcool.

Tabela 20: formulações de gordura-cera de 100 mg

	Formulação de Gordura-cera #100-2	Formulação de Gordura-cera #100-3	Formulação de Gordura-cera #100-4
Ingredientes	mg/tablete	mg/tablete	mg/tablete
Ingrediente ativo	100.00	100.00	100.00
Prosolv SMCC90	50.00	35.00	35.00
Lactose Fast Flo	37.00	37.00	37.00
Cetoestearil álcool	35.00	50.00	50.00
Ácido esteárico	1.50	1.50	1.50
Estearato de magnésio	1.50	1.50	1.50
Peso total do tablet (mg)	225.00	225.00	225.00

As formulações de gordura-cera #100-3 e #100-4 também foram preparadas pelo método de gordura-cera descrito aqui, onde somente o ingrediente ativo é dispersado na gordura-cera.

A tabela 21 seguinte apresenta uma formulação de tablete de liberação controlada da invenção, composta de 100 mg do ingrediente ativo, cloridrato de vernakalant, em um sistema de gordura-cera. A formulação foi preparada pelo método de gordura- cera, onde somente o ingrediente ativo é dispersado na gordura- cera, i.e., no cetil álcool.

Tabela 21: formulações de gordura-cera de 100 mg

	Formulação de Gordura-cera #100-5
Ingredientes	mg/tablete
Ingrediente ativo	100.00
Prosolv SMCC90	29.75
Lactose Fast Flo	36.00
Cetil álcool	56.25
Ácido esteárico	1.50
Estearato de magnésio	1.50
Peso total do tablete (mg)	225.00

EXEMPLO 16

FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE 300 MG SISTEMA DE GORDURA-CERA

A tabela 22 seguinte apresenta uma formulação de tablete de liberação controlada da invenção, composta de 300 mg do ingrediente ativo, cloridrato de vernakalant, em um sistema de gordura-cera. Esta formulação foi preparada pelos métodos apresentados aqui.

Tabela 22: Formulações de gordura-cera de 300 mg

	Formulação de Gordura-cera #300-1
Ingredientes	mg/tablete
Ingrediente ativo	300.00
Prosolv SMCC90	105.00
Lactose Fast Flo	111.00
Cetoestearil álcool	150.00
Ácido esteárico	4.50
Estearato de magnésio	4.50
Peso total do tablete (mg)	675.00

EXEMPLO 17

FORMULAÇÃO DE LIBERAÇÃO IMEDIATA DE 100 MG

Uma formulação de tablete de liberação imediata, constituída de 100 mg do ingre-

diente ativo, cloridrato de vernakalant, foi preparada para fins comparativos somente, através do método de compressão direta apresentado aqui. A formulação foi misturada em sacolas pequenas de PE e posteriormente foi comprimida manualmente em uma prensa de tabletes de bancada com uma só punção, com uma punção apropriada para tablete. O ingrediente ativo foi misturado com amido 1500 em uma sacola pequena de PE e então foi passado através de uma peneira com malha # 30. A mistura peneirada foi então transferida para a sua sacola original de polietileno juntamente com Prosolv SMCC90, Lactose Fast Flo e Explotab, e misturada durante dois minutos. Uma porção (por exemplo, 1 g) desta mistura foi então misturada com estearato de magnésio e ácido esteárico em uma sacola de PE, transferida de volta para a mistura volumosa através de uma peneira de malha #30 e misturada durante 1 minuto. Os tabletes foram comprimidos com uma punção adequada em uma prensa de uma só punção para obter-se uma dureza do tablete de 7 - 12 KN. A formulação é descrita na tabela 23 abaixo.

Tabela 23: formulação de tablete de liberação imediata de 100 mg

Ingrediente	mg/tablete	% p/p	Peso(gr)
Explotab (glicolato de amido de sódio)	3.00	1.00	0.15
Lactose Fast Flo	117.50	39.17	5.88
Estearato de magnésio	1.50	0.50	0.08
Prosolv SMCC90	60.00	20.00	3.00
Amido 1500	15.00	5.00	0.75
Ácido esteárico	3.00	1.00	0.15
Peso total do tablete	300.00	100.00	15.00

EXEMPLO 18

DISSOLUÇÃO IN VITRO DE FORMULAÇÕES DE TABLETE DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DA INVENÇÃO

O perfil de liberação in vitro das formulações da invenção poderá ser determinado empiricamente através do exame da dissolução das formulações de tablete ao longo do tempo. Um método aprovado pela USP para o teste de dissolução ou de liberação pode ser utilizado para medir a velocidade de liberação in vitro (USP 24:NF 19 (2000) pp. 1941-1951). Por exemplo, um tablete pesado contendo um ingrediente ativo é adicionado a um volume medido de uma solução contendo 0,9% de NaCl em água, onde o volume da solução será tal que a concentração do ingrediente ativo depois da liberação é menor do que 20% da saturação. A mistura é mantida a 37 ° C e é agitada ou sacudida lentamente para manter o tablete em suspensão. A liberação do ingrediente ativo dissolvido em função do tempo poderá então ser seguida através de vários métodos conhecidos na arte, tais como espectrofotometria, HPLC, espectroscopia de massa, e semelhantes, até que a concentração da solu-

ção se torne constante ou até que mais de 90% do ingrediente ativo tenha sido liberado.

Este exemplo é fornecido como uma orientação para auxiliar a prática da invenção, e não se destina a ser uma limitação do escopo da invenção.

- 5 A tabela 24 seguinte apresenta as percentagens médias de liberação/dissolução de formulações de tablete controladas escolhidas da invenção, compostas de 100 mg do ingrediente ativo. As percentagens dissolvidas indicadas são valores médios com base no número de tablets testados para cada formulação.

Tabela 24: % de liberação e dissolução médias de formulações de liberação controlada de 100 mg

	Formulações					
	Hidrofilica #100-2	Hidrofilica (Não celulose) #100-2	Hidrófoba #100-5	Gordura- cera #100-4	Gordura- cera #100-5	Hidrofilica/ Hidrófoba #100-2
% dissolvida depois de 0.5 horas	23	22	18	29	30	16
% dissolvida depois de 1 hora	32	29	29	42	41	24
% dissolvida depois de 2 horas	45	39	45	58	57	36
% dissolvida depois de 4 horas	61	54	67	78	85	53
% dissolvida depois de 6 horas	71	67	82	91	95	66
% dissolvida depois de 8 horas	78	78	88	98	97	74
% dissolvida depois de 10 horas	83	87	92	102	8	81
% dissolvida depois de 12 horas	86	93	94	103	99	85

# de tabletes testados	6	6	6	6	6	6
Ingrediente ativo após 12 hrs (%)	22.6	1.6	16.7	7.6	1.6	12.7

Somente para fins de comparação, a figura 1 mostra um perfil de liberação (percentagem de liberação acumulada ao longo do tempo) para a formulação de tablete de liberação imediata constituída de 100 mg do ingrediente ativo (conforme descrito acima no exemplo 13). Mais de 80% do ingrediente ativo na formulação de tablete de liberação imediata é dissolvida em 15 minutos.

A tabela 25 seguinte apresenta as percentagens de liberação/dissolução de formulações de tablete controladas escolhidas da invenção, constituídas de 300 mg do ingrediente ativo.

Tabela 25: % de liberação/dissolução média de formulações de liberação controlada de 300 mg.

	Formulações			
	Hidrofílica #300-2	Hidrofílica (Não celulose) #300-12	Gordura-cera #300-1	Hidrofílica/Hidrofóbica #300-12
% dissolvida depois de 0.5 horas	18	16	30	26
% dissolvida depois de 1 hora	27	21	41	36
% dissolvida depois de 2 horas	41	28	57	47
% dissolvida depois de 4 horas	61	41	75	63
% dissolvida depois de 6 horas	75	53	87	74
% dissolvida depois de 8 horas	85	66	95	82
% dissolvida depois de 10 horas	92	78	99	89
% dissolvida depois de 12 horas	97	91	101	94

EXEMPLO 19

PERFIS FARMACOCINÉTICOS IN VIVO DE FORMULAÇÕES DA INVENÇÃO

Os perfis farmacocinéticos in vivo das formulações da invenção foram determinados como se segue. As formulações da invenção foram administradas a cachorros em uma experiência controlada para se determinar o perfil farmacocinético de cada formulação testada. Uma só formulação de tablete de liberação controlada da invenção foi administrada por oralmente a cada grupo de cachorros. As amostras de sangue foram coletadas através da veia jugular ou cefálica na pré-dose (D), 15, 30, 60, 90, 120, 240, 360, 480, 600 e 1440 minutos depois da administração ou na pré-dose (D), 30, 60, 90, 120, 240, 360, 480, 600, 720 e 1440 minutos após a administração.

Os níveis de concentração do ingrediente ativo nas amostras de plasma em cada momento foram determinados utilizando-se métodos standard conhecidos por uma pessoa adestrada na arte. Os níveis de concentração foram registrados em uma curva farmacocinética standard (tempo em minutos contra concentração em ng/ml) e a área embaixo da curva extrapolada para o infinito (AUC_{inf}), a C_{max} (pico de nível de concentração de plasma no sangue do ingrediente ativo), a T_{max} (tempo após a administração da formulação, quando ocorre o pico de nível de concentração de plasma) foram calculados. Em geral, uma formulação de liberação controlada deve apresentar uma curva farmacocinética mais ampla, ao mesmo tempo minimizando a C_{max} quando comparada com a curva farmacocinética de uma formulação de liberação imediata. Em outras palavras, é desejada uma grande relação AUC_{inf}/C_{max} para cada formulação de liberação controlada da invenção. Conforme mencionado abaixo nos exemplos, as formulações de tablete de liberação controlada da invenção demonstraram a habilidade para liberar o ingrediente ativo no sangue ao longo de um período maior de tempo do que a formulação de liberação imediata correspondente.

A tabela 26 seguinte apresenta as concentrações de ingrediente ativo no plasma, cloridrato de vernakalant, em cachorros que receberam a formulação de tablete de liberação imediata constituída de 100 mg do ingrediente ativo, cloridrato de vernakalant, conforme apresentado acima no exemplo 17. Uma formulação de tablete de liberação controlada hidrofílica da invenção composta de 100 mg do ingrediente ativo (i.e., formulação hidrofílica # 300-1); uma formulação de tablete de liberação controlada de gordura-cera da invenção, constituída de 100 mg do ingrediente ativo (i.e., formulação de gordura-cera #100-3); e uma formulação de tablete de liberação controlada hidrófoba da invenção constituída de 100 mg do ingrediente ativo (i.e., formulação hidrófoba #100-3). As concentrações são apresentadas como $\mu\text{g/ml}$, e são uma média obtida de $n=3$ cachorros, a não ser que seja indicado de outra forma.

Tabela 26: Concentrações do ingrediente ativo no plasma em cachorros, após a administração oral de várias formulações da invenção

Tempo (min)	Formulações				
	Liberação	Hidrofílica	Hidrofílica	Gordura-cera	Hidrófoba

	imediate	#100-2	#300-1	#100-3	#100-3
0	ND	ND	ND	ND	ND
15	0.398*	ND	0.078	0.224*	0.072*
30	0.770*	0.047**	0.152	0.445	0.135
60	0.522*	0.077	0.194	0.596	0.201
90	0.303	0.211	0.230	0.599	0.244
120	0.259	0.255	0.413	0.448	0.236
240	0.094	0.375	0.986	0.113	0.197
360	0.046	0.239	0.795	0.118**	0.100
480	0.029	0.147	0.581	0.077**	0.069
600	0.025	0.077	0.236	0.045**	0.048*
1440	ND	ND	ND	ND	ND

Com base nas médias de concentração acima, a área embaixo da curva (AUC_{inf}), T_{max} e C_{max} foram calculadas e a sua relação foi determinada (AUC_{inf}/C_{max}), conforme mostrado na tabela 27 abaixo. As quatro formulações de liberação controlada tinham uma T_{max} mais tarde do que a formulação de liberação imediata. Com relação à relação AUC_{inf}/C_{max} , a formulação de liberação imediata tinha a proporção menor dentre as 5 formulações, enquanto que as formulações hidrofílicas de gordura-cera tinham as relações melhores. Além disso, foi observado um aumento na AUC_{inf} dependente da dose para as concentrações da formulação hidrofílica #300-1 comparada com a formulação hidrofílica #100-2.

Tabela 27: parâmetros farmacocinéticos

	Formulações				
	Liberação imediata	Hidrofóbica #100-2	Hidrofílica #300-1	Gordura-cera #100-3	Hidrofóbica #100-3
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.770	0.375	0.986	0.599	0.244
T_{max} (minutos)	30	240	240	90	90
AUC_{inf} ($\mu\text{g/mL/}$ minutos)	96	143	407	134	94
AUC_{inf}/C_{max}	125	381	413	223	387

Conforme mostrado acima, as quatro formulações de tablete de liberação controlada tinham uma T_{max} mais tarde do que as formulações de tabletes de liberação imediata e as quatro tinham curvas farmacocinéticas mais amplas, ao mesmo tempo minimizando a C_{max} .

A tabela 28 seguinte apresenta as concentrações do ingrediente ativo no plasma,

cloridrato de vernakalant, em cachorros que receberam uma formulação de tablete de liberação controlada hidrofílica da invenção, constituída por 300 mg do ingrediente ativo (i.e., formulação hidrofílica #300-2); uma formulação de tablete de liberação controlada de gordura-cera da invenção, composta por 300 mg do ingrediente ativo (i.e., formulação de gordura-cera # 300 -1); uma formulação de tablete de liberação controlada hidrofílica/hidrófoba da invenção, constituída por 300 mg do ingrediente ativo (i.e. formulação de gordura-cera # 300-1); uma formulação de tablete de liberação controlada hidrofílica/hidrófoba da invenção, composta por 300 mg do ingrediente ativo (i.e., uma formulação hidrófoba# 300-1). As concentrações são apresentadas como µg/ml e são uma média obtida de n=3 cachorros a não ser que seja indicado de outra forma.

Tabela 28: Concentrações do ingrediente ativo no plasma em cachorros depois da administração oral de várias formulações da invenção

Tempo (min)	Formulações			
	Hidrofílica #300-2	Gordura- cera #300-1	Hidrofílica/ Hidrófoba #300-1	Hidrofílica (não-celulose) #300-1
0	ND	ND	ND	ND
30	0.321*	0.240	0.058*	0.513
60	0.560	0.696*	0.244	1.976
90	0.992	1.031	1.096	2.945
120	0.981	0.973	1.217	2.421
240	1.516	0.833	1.475	0.692
360	0.785	0.720	0.272	0.239
480	0.329	0.600	0.077**	0.069
600	0.209	0.539	0.147	0.218
720	0.171	0.352*	0.100	0.141
1440	0.042	0.056**	0.015*	0.026*

ND=Nada detectado, * n=2, ** n=1

Com base nas médias de concentração acima, a área embaixo da curva (AUC_{inf}), T_{max} e C_{max} foram calculados e a sua relação foi determinada (AUC_{inf}/C_{max}), conforme mostrado na tabela 29 abaixo. Para a relação AUC_{inf}/C_{max} , a formulação hidrofílica # 300-2 e a formulação # 300-1 de gordura-cera tinham as melhores proporções.

Tabela 29: Parâmetros farmacocinéticos

Formulações			
Hidrofílica #300-2	Gordura-cera #300-1	Hidrofílica/ Hidrófoba #300-1	Hidrofílica (não-celulose) #300-1

C_{max} *µg/mL	1.516	1.031	1.475	2.945
T_{max} (minutos)	240	90	240	90
AUC_{inf} (µg/mL/min)	578	645	469	600
AUC_{inf}/C_{max}	381	626	318	204

Comparada com uma formulação de tablete de liberação imediata comparável, as quatro formulações tinham uma T_{max} mais tarde e curvas farmacocinéticas mais amplas, ao mesmo tempo minimizando a C_{max} .

5

EXEMPLO 20

PERFIS FARMACOCINÉTICOS IN VIVO DE FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DA INVENÇÃO ADMINISTRADAS A SERES HUMANOS

A formulação hidrofílica # 300-2 e a formulação de gordura-cera # 300-2, cada uma delas foi administrada como uma dose (300 mg de ingrediente ativo) a seis indivíduos saudáveis do sexo masculino e feminino (6 indivíduos por formulação). O sangue foi extraído na pré-dose (0 hr), 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16 e 24h após a dose. Os parâmetros farmacocinéticos médios de cada formulação são mostrados na tabela 30 seguinte:

10

Tabela 30: Parâmetros farmacocinéticos do ingrediente ativo de 300 mg

	Hidrofílico Comparativo #300-2	Gordura-cera Comparativo #300-1
C_{max} (ng/mL)	290	296
T_{max} (horas)	2.0	1.75
AUC_{0-inf} (ng/mL/hora)	2029	1984

15

Com base nos resultados acima, a formulação hidrofílica # 300-2 foi administrada como uma dose dupla (600 mg de ingrediente ativo) a seis indivíduos saudáveis do sexo masculino e feminino. Foi retirado sangue na pré-dose (0 horas), 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16 e 24h após a dosagem. Os parâmetros farmacocinéticos médios são mostrados na tabela 31 seguinte:

Tabela 31: Parâmetros farmacocinéticos do ingrediente ativo de 600 mg

	Hidrofílico comparativo #300-2 (X2)
C_{max} (ng/mL)	706
T_{max} (horas)	2.0
AUC_{0-inf} (ng/mL/hora)	5307

20

EXEMPLO 21

PREVENÇÃO DE RECORRÊNCIA DE FIBRILAÇÃO ATRIAL/AGITAÇÃO ATRIAL

Foi conduzido o seguinte estudo para avaliar, *inter alia*, a eficácia de formulações da invenção em indivíduos humanos com fibrilação atrial prolongada (fibrilação atrial de mais de 72h e menos de 6 meses de duração)

Os indivíduos receberam uma formulação da invenção no dia 1 e foram monitorados durante os primeiros três dias de dosagem. Os indivíduos que estavam ainda com fibrilação atrial no terceiro dia de dosagem foram convertidos eletricamente para o ritmo sinus. Indivíduos que foram convertidos para o ritmo sinus sem intervenção (a não ser a medicação do estudo) e que foram eletrocardioconvertidos com sucesso, continuaram com a medicação do estudo durante um total de 28 dias de administração do tratamento do estudo.

Foram envolvidos um total de 221 indivíduos no estudo, 75 indivíduos receberam placebo, 71 indivíduos receberam duas vezes por dia uma cápsula contendo uma formulação de tablete de liberação controlada da invenção (300 mg b.i.d. de ingrediente ativo), formulação hidrofílica #300-2, 75 indivíduos receberam duas vezes por dia uma cápsula contendo duas formulações de tablete de liberação controlada da invenção (600 mg b.i.d. de ingrediente ativo), formulação hidrofílica #300-2. A maioria dos indivíduos do estudo eram do sexo masculino (61,4%) e caucasianos (100%), com uma idade média de 64 ± 10 anos (faixa de 32 - 83 anos). Um total de 171 indivíduos foram convertidos para o ritmo sinus em torno do terceiro dia do estudo e continuaram a receber a medicação do estudo até o dia 28.

O tempo em que foi documentada pela primeira vez a recorrência de fibrilação atrial prolongada sintomática ou agitação atrial, era mais longo em indivíduos que receberam o ingrediente ativo do que os indivíduos que receberam placebo. 43,1% de indivíduos com placebo estavam no ritmo sinus no dia 28, em comparação com 61,6% de indivíduos tratados com 300 mg b.i.d. do ingrediente ativo e 62,4% de indivíduos tratados com 600 mg b.i.d. do ingrediente ativo.

Este estudo demonstrou a habilidade da formulação hidrofílica #300-2 para reduzir a recorrência a curto prazo de fibrilação atrial.

EXEMPLO 22

DISPOSIÇÃO E EQUILÍBRIO DE MASSA DO CLORIDRATO DE VERNAKALANT DEPOIS DE ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

Este estudo foi projetado para examinar a farmacocinética e a disposição do cloridrato de vernakalant, e para estimar o equilíbrio de massa após a administração das doses únicas intravenosa (IV) e oral de ^{14}C -cloridrato de vernakalant em voluntários saudáveis do sexo masculino. Como o cloridrato de vernakalant é principalmente metabolizado pelo CYP2D6, foram comparados os sub-conjuntos genotipados como EMS e PMs de CYP2D6.

MÉTODOS

Participantes

Oito voluntários saudáveis do sexo masculino apresentaram consentimento por escrito antes de quaisquer avaliações serem conduzidas; todos completaram o estudo conforme o planejado. O grupo de estudo tinha uma idade média de 32 anos (faixa de 21 - 42 anos) e era composto de 6 brancos, um negro, e um asiático. O peso-médio era de 74,1 kg (faixa de 68,9 - 85,7 kg), e altura média de 178 cm (faixa de 169 - 199 cm). A genotipagem inicial caracterizou seis homens como EMs e dois como PMs; no entanto, 1 EM não apresentou as características fenotípicas esperadas depois de um novo teste e posteriormente foi definido como sendo um metabolizador intermediário.

Descrição do estudo

Este estudo de fase 1 utilizou um projeto "crossover", de marcador aberto, uma só sequência. Os participantes foram recebidos no centro do estudo um dia antes da aplicação da dosagem (i.e., dia -1 e dia 21) e receberam 240 mg do ^{14}C -cloridrato de vernakalant em uma infusão IV de 10 minutos em 100 ml de solução salina no dia 1 e em uma cápsula oral de gel ingerida com 250 ml de água no dia 22, aproximadamente 1 hora após uma refeição normal. A atividade específica da dose administrada era de 0,329 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$, produzindo uma dose total de radioatividade de 78,96 μCi . Os participantes permaneceram confinados no centro durante sete dias após a administração do fármaco para assegurar o recolhimento de amostras de urina e de fezes para a recuperação da radioatividade. Depois de um acompanhamento adicional de duas semanas como pacientes externos, o grupo retornou para o centro três semanas após cada dose (i.e., nos dias 21 e 42) para as avaliações finais do estudo.

Este estudo estava de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki e seus aditivos e com as Boas Práticas Clínicas. O Comitê de ética institucional do local do estudo aprovou o protocolo e os formulários de consentimento informados.

Recolhimento de amostras

O cloridrato de vernakalant e seus metabolitos foram medidos no plasma e na urina, e a radioatividade total (^{14}C) foi determinada no plasma, sangue integral, urina, fezes, saliva, e (se aplicável, vômitos). Nos dias 1 e 22, foram recolhidas amostras de 6 ml de sangue para análise do cloridrato de vernakalant no plasma e de ^{14}C total antes da aplicação da dosagem, a 5, 15, 30, e 45 minutos, e a 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, e 24h após o final da administração IV ou oral, e posteriormente, a cada 24h durante mais 6 dias, assim como na avaliação final do estudo. Foram obtidas amostras adicionais 5 minutos durante a infusão IV e no seu final. Nos dias 1 e 22 foram também recolhidas amostras de sangue de 10 ml para a confecção do perfil metabólico a 0,5, 2, 8, e 24h após a dosagem.

Foi coletada urina para a medição do cloridrato de vernakalant, metabolitos e ^{14}C durante 4h antes da aplicação de dosagem, para os intervalos de 0 a 1, 1 a 2, 2 a 4, 4 a 8, 8 a 12, e 12 a 24 horas após a dosagem, e então para cada intervalo de 24h durante mais 6

dias. Foram coletadas amostras fecais para a análise ^{14}C durante 12 a 24h antes da aplicação da dosagem e para cada período de 24h durante 7 dias após a dosagem. Os espécimes de urina e fecais também foram coletados na avaliação final do estudo. A saliva para a análise ^{14}C foi obtida antes da aplicação da dosagem, a 0,25, 0,5, 2, e 8h após, e durante a ocorrência de qualquer evento adverso relacionado com o tratamento relativo à disgeusia. Foi coletado vômito para a análise ^{14}C a qualquer tempo durante sete dias após a administração oral, quando ocorreu o vômito.

Avaliações de segurança

Eventos adversos foram avaliados diariamente, classificados em relação à intensidade e à associação com o tratamento, e codificados de acordo com a versão 6.1 do dicionário MedDRA. Sinais vitais, exame físico, eletrocardiograma 12-cabos (ECG), e testes de laboratório, incluindo química clínica, hematologia e análise de urina, foram avaliados na seleção, 7 dias após a aplicação de dosagem e na avaliação no final do estudo. A monitoração telemétrica foi iniciada aproximadamente 2h antes da aplicação da dosagem e continuou posteriormente durante 24h. Além disso, os sinais vitais e o ECG 12-cabos foram obtidos em 15 minutos antes da aplicação da dosagem; a avaliação dos sinais vitais foi repetida 15, 30, 60, e 90 minutos após a aplicação da dosagem e então diariamente durante 7 dias.

Genotipagem do CYP2D6

A genotipagem do CYP2D6 foi executada através de análise única do polimorfismo de nucleotídeo, através de reação em cadeia de polimerases em tempo real (Capio Diagnostik AB, Eskilstuna, Sweden).

Análises farmacocinéticas

As concentrações de cloridrato de vernakalant no plasma e na urina, os metabolitos do composto 2, composto 3, e composto 4, e os seus produtos correspondentes de glucuronização (figura 7; designado pela letra G) foram determinados através de espectrometria de massa de cromatografia em série (LC/MS/MS). As amostras de plasma primeiramente sofreram uma extração em fase sólida em estojos SPE contendo uma fase de 30 mg de MCX (Waters, Milford, Mass); as amostras de urina foram analisadas diretamente. Para a determinação dos conjugados de glucuronídeo e sulfato, as amostras de plasma e urina foram submetidas a uma desconjugação enzimática com uma solução de β -glucuronidase (5000 unidades/ml em uma solução tampão de acetato de sódio a 0,1M, pH 5,0) e foram incubadas durante 30h (plasma) ou 20h (urina) a 37 ° C. Posteriormente, as amostras de urina foram injetadas diretamente na coluna e as amostras de plasma foram adicionalmente tratadas com SPE, conforme descrito acima. Uma porção de 100 μL foi injetada em uma coluna Cadenza CD-C18 (250 x 4,6 mm i.e., tamanho de partícula 3 μm ; Imtakt, Kyoto, Japan) mantida a 40 ° C em um módulo de separações Alliance modelo 2690 (Waters). As amostras foram eluídas com uma vazão de 1,0 ml/min com uma fase móvel de metanol (fase A) e

15 mM de formiato de amônio em água (fase B) (30%:70% v:v) durante 35 minutos, seguido por um gradiente de etapa a 90%:10% (v:v) durante 7 minutos.

Foram registrados os radiocromatogramas dividindo-se o efluente da coluna LC em duas partes com um divisor de fluxo ajustável ASI Quicksplit. A maior parte era direcionada para um coletor de fração Foxy 200 (Isco, Lincoln, Neb); foi adicionado o cintilante Pico Fluor 30® em cada fração; e a radioatividade foi contada em um analisador de cintilação líquido Packard TriCarb®. A outra parte do efluente da coluna LC foi direcionada para um modelo API 3000 MS (MDX Sciex, Concord, Canada) com detecção por aspersão de íons para a confirmação da identificação estrutural.

Os valores farmacocinéticos foram analisados utilizando-se análise não-compartimental por intermédio da versão 5.0 de WinNonlin (Pharsight Corp, Mountain View, Calif.). Parâmetros incluídos na área sob a curva de concentração do fármaco-tempo ($AUC_0-\infty$), calculados através de integração trapezoidal a partir do momento 0 até o momento com a última concentração mensurável (C_t); O AUC foi extrapolado do tempo 0 até o infinito, calculado como $AUC_{0-t} + C_t/k_{el}$, onde k_{el} é a constante de quantidade de eliminação terminal calculada através de regressão linear da porção linear terminal da curva log C_t -tempo ($AUC_{0-\infty}$); na eliminação da meia vida ($t_{1/2}$), calculada como $\ln 2/k_{el}$; a concentração máxima observada do fármaco (C_{max}) e o tempo quando ela foi observada sem interpolação (T_{max}); a depuração (CL), calculada como dose/ $AUC_{0-\infty}$; volume aparente de distribuição da fase terminal (V_{dz}); o volume de distribuição no estado permanente (C_{ss}); e a depuração renal (CL_R), calculada como cloridrato de vernakalant não alterado em urina/ $AUC_{0-\infty}$ no plasma. A biodisponibilidade oral (F) foi determinada com base na relação entre o $AUC_{0-\infty}$ depois da aplicação da dose oral e o $AUC_{0-\infty}$ depois da aplicação da dosagem IV, e foi usado para calcular a depuração oral (CL/F), V_{dz} depois da aplicação da dosagem oral (V_{dz}/F), e V_{ss} depois da aplicação da dosagem oral (V_{ss}/F).

Estas análises farmacocinéticas e medições de radioatividade total cobriram o período da aplicação de dosagem durante 168 horas (7 dias) posteriormente. A quantidade destas amostras analisadas excretadas na urina foi calculada de acordo com o período de tempo e cumulativamente durante os 7 dias. O ^{14}C total na urina e nas fezes (e se aplicável, o vomito) também foi determinado pelo período de tempo e cumulativamente durante o estudo para a estimativa de equilíbrio de massa.

Métodos estatísticos

As concentrações de cloridrato de vernakalant e de metabolitos no plasma e urina e o ^{14}C total no plasma, sangue integral, urina, fezes, e saliva, foram analisados descritivamente. As concentrações abaixo do limite inferior da quantificação foram avaliadas como 0. Foram usadas estatísticas descritivas, assim como valores farmacocinéticos, que foram apresentados em separados para os 5 EMs e os 2 PMs. O metabolizador intermediário foi

excluído das comparações de subgrupos. Os parâmetros de segurança foram resumidos descritivamente para o grupo inteiro.

RESULTADOS

Farmacocinética

Os perfis de concentração-tempo no plasma do cloridrato de vernakalant e seus metabolitos são apresentados após a aplicação da dosagem IV (figura 4) e oral (figura 5). Com a dosagem IV, foi obtida uma C_{max} semelhante nos EMs e nos PMs. Com a dosagem oral, no entanto, foi vista uma C_{max} três vezes maior em PMs do que em EMs. Após a fase de distribuição alfa, ficaram aparentes diversas diferenças entre os EMs e os PMs. A concentração de cloridrato de vernakalant no plasma foi reduzida muito mais rapidamente nos EMs após 90 minutos. A concentração média do composto 2G no plasma era substancialmente maior, mas as concentrações médias do composto IV e do composto 4G eram substancialmente menores nos EMs do que nos PMs. A glucuronização do cloridrato de vernakalant era menos pronunciada nos EMs. Os perfis de concentração-tempo eram qualitativamente semelhantes após a infusão IV e a administração oral.

O cloridrato de vernakalant foi distribuído extensamente nos tecidos após a infusão IV, independente dos genótipos; o VSS médio era 123,1 L para os EMs e 112,7 L para os PMs; os valores médios respectivos de V_{dz} eram 208,9 L e 162,2 L. Ao contrário, o $t_{1/2}$ terminal médio do cloridrato de vernakalant era mais longo em PMs do que em EMs depois da infusão IV (5,66 vs 2,19 h) (Tabela 32). Esta diferença refletiu uma quantidade de CL no plasma 3,3 vezes menor em PMs (19,8 contra 64,9 L/h); como resultado, a exposição total ao cloridrato de vernakalant era três vezes maior em PMs ($AUC_{0-\infty}$ 11,035 contra 3605 ng·h/L).

O cloridrato de vernakalant foi rapidamente absorvido depois da administração oral, com uma T_{max} média de 1,8 horas nos EMs e 1,25h nos PMs (ver a tabela 32). O CL no plasma do cloridrato de vernakalant era novamente mais lento em PMs, como o $t_{1/2}$ sendo 2,5 vezes mais longo (4,73 contra 1,89 horas) e o $AUC_{0-\infty}$ sendo 6 vezes maior (9090 contra 1504 ng·h/mL) neste sub-conjunto. A biodisponibilidade oral de cloridrato de vernakalant - determinada com base na relação $AUC_{0-\infty}$ depois da dosagem oral contra a dosagem IV - era de 40,2% em EMs e 81,8% em PMs.

Os valores farmacocinéticos foram também determinados para os metabolitos de cloridrato de vernakalant, incluindo o composto 2 4-O-demetilado, o composto 3 3-O-demetilado, o composto 4 do diastereomero vernakalant, e seus respectivos glucuronídeos (glucuronídeo de vernakalant, composto 2G, composto 3G, e composto 4G). O metabolito principal em EMs era o composto 2G, que foi formado rapidamente e era mensurável no final da infusão de 10 minutos (figura 4). A concentração do composto 2G no plasma alcançou um máximo em 1,4 horas depois da infusão IV e 2,4 horas depois da administração oral

em EMs (figuras 4 e 5) e foi eliminado com o $t_{1/2}$ respectivo de 3,3 e 3,2 horas (tabela 32). A C_{max} média era aproximadamente 15 a 20 vezes maior e a $AUC_{0-\infty}$ média era 10 vezes maior em EMs do que em PMs. Ao contrário, o metabolito principal em PMs era o glucuronídeo de vernakalant, com valores de C_{max} duas vezes maiores e valores de $AUC_{0-\infty}$ aproximadamente 4 vezes maiores em PMs.

O metabolito do composto 3 não era detectável no plasma na maioria dos pontos de tempo, apesar do composto 3G ser mensurável. O $AUC_{0-\infty}$ do composto 3G era aproximadamente três vezes maior em PMs do que em EMs, refletindo uma $t_{1/2}$ mais longa do que uma diferença maior em C_{max} entre os sub-grupos. Finalmente, o composto 4 e o composto 4G foram mais identificados nos PMs. A luz dos valores de T_{max} e de $t_{1/2}$, estes metabolitos parecem ser ambos produzidos e depurados mais lentamente do que os outros metabolitos em PMs.

Excreção de urina

O cloridrato de vernakalant não alterado representava uma percentagem maior de recuperação urinária em PMs do que em EMs depois da infusão IV (22,6% contra 8,5%) e administração oral (21,9% contra 3,5%). A quantidade de excreção de cloridrato de vernakalant não alterado era máxima na primeira hora depois da infusão IV (7,04 e 8,33 mg/hora em EMs e PMs, respectivamente). A recuperação urinária do fármaco não alterado foi completada dentro de 24h em EMs e 48h em PMs. A CL_R média do cloridrato de vernakalant depois da infusão IV era 5,60 L/h em EMs e 4,43 L/h em PMs. A comparação das quantidades acumuladas de metabolitos de cloridrato de vernakalant em sete dias após a dosagem, confirma as diferenças nas concentrações de plasma observadas entre os subgrupos. Quantidades maiores do composto 2 e do composto 2G foram recuperadas na urina dos EMs, enquanto que quantidades maiores de glucuronídeo vernakalant, o composto 3G, o composto 4, e o composto 4G - além dos níveis maiores de cloridrato de vernakalant não alterado - foram recuperados nos PMs (tabela 33).

Radioatividade total

O $t_{1/2}$ do ^{14}C total do plasma era maior em PMs do que em EMs depois da infusão IV (9,46 contra 4,59 horas) e administração oral (7,78 contra 4,21 horas) do ^{14}C -cloridrato de vernakalant (tabela 3). No entanto, o $AUC_{0-\infty}$ médio para o ^{14}C total era somente 12% a 14% maior em PMs. Resultados qualitativamente semelhantes foram obtidos para o ^{14}C total em sangue integral, apesar C_{max} e do $AUC_{0-\infty}$ sugerirem que o cloridrato de vernakalant e seus metabolitos não são absorvidos pelas células do sangue em circulação (tabela 34). Na saliva, o ^{14}C total teve um pico em 0,4 horas depois da infusão IV e 2h depois da administração oral, com os valores de C_{max} sendo maiores depois da IV do que a dosagem oral em ambos os EMs (1498 contra 257 ng-eq/mL) e PMs (1435 contra 693 ng-eq/mL).

Equilíbrio de massa

A recuperação média do ^{14}C em urina era marginalmente maior em EMs do que em PMs depois de ambas a infusão IV (92,9% contra 84,3%) e a administração oral (91,4% contra 81,7%) (figura 6). Um PM, no entanto, tinha a suspeita de perda de urina depois da dosagem IV (correspondendo à recuperação urinária de ^{14}C de 72,2%) e uma amostra de urina descartada depois da dosagem oral (correspondendo a uma recuperação urinária de ^{14}C de 76,5%). Níveis baixos de radioatividade - próximas do limite inferior de quantificação de 10 dpm/mL - foram detectadas em três indivíduos na avaliação final do estudo no dia 42, possivelmente refletindo o ruído "background" do método de quantificação de ^{14}C . A recuperação fecal de ^{14}C era em média de 7,3% em EMs e 5,6% em PMs após a infusão IV, e 7,7% e 6,5%, respectivamente, depois da administração oral. Não foi detectada nenhuma radioatividade em amostras fecais no dia 42.

A recuperação de ^{14}C na urina e nas fezes depois da administração do ^{14}C -cloridrato de vernakalant foi somada para produzir uma estimativa de equilíbrio de massa. A recuperação média era de 99,7% em EMs e 89,2% em PMs depois da infusão IV e 98,7% em EMs e 88,2% em PMs depois da administração oral. A recuperação menor em PMs presumivelmente reflete a perda suspeita de urina e a amostra descartada no indivíduo 1.

Segurança

Os eventos adversos emergentes do tratamento ocorreram em 6 (75%) dos 8 indivíduos, depois da administração IV e oral de ^{14}C -cloridrato de vernakalant, mas nenhum deles foi descontinuado por esta razão. Dor de cabeça, o evento adverso mais comum, foi relatado por três indivíduos depois de cada rota de administração, mas somente 1 fez queixa de dor de cabeça depois de ambas as dosagens IV e oral. Disgeusia, notada por três indivíduos depois da infusão IV, não ocorreu depois da administração oral. Os únicos eventos adversos diferentes que afetaram mais de um indivíduo foram parestesia (2 indivíduos depois da infusão IV) e erupção na pele (dois indivíduos depois da dosagem oral). O investigador classificou todos os eventos adversos como suaves, exceto para episódios de gripe relacionada com doença e fissuras anais (uma em cada um), que foram moderadas e não relacionadas com o tratamento do estudo. A dor de cabeça em dois indivíduos depois da dosagem IV e oral e os três incidentes de disgeusia depois das dosagem IV onde foi o único evento adverso relacionado com o fármaco que ocorreu em mais de um indivíduo.

Reduções na pulsação máxima - 6 batimentos por minuto - foram observadas dentro de 60 minutos de cada dose. Ocorreram pequenos aumentos transitórios na pressão diastólica do sangue 30 minutos depois da infusão IV e 60 minutos depois da dosagem oral. Não foram registradas alterações consistentes na pressão sanguínea sistólica. O ECG não demonstrou nenhuma alteração clinicamente significativa. Quatro participantes tinham anormalidades do ECG um dia antes da administração de cloridrato de vernakalant - condução intraventricular retardada em 3 e taquicardia em 1 - que o investigador considerou clini-

camente insignificantes. Não foram relatadas descobertas de laboratório clinicamente significativas como sendo eventos adversos. Os níveis elevados da quinase creatina que eram evidentes em quatro participantes, principalmente durante o período do paciente externo, foram atribuídos a exercícios.

DISCUSSÃO

O cloridrato de vernakalant é distribuído e metabolizado rapidamente e extensamente, conforme evidenciado pelas baixas concentrações de plasma do fármaco não alterado em relação àquelas dos seus metabolitos mais importantes, 30 minutos depois da infusão IV e 60 minutos depois da administração oral, neste estudo. Os metabolitos recuperados eram qualitativamente semelhantes com ambas as rotas de administração, e dependiam do genótipo individual de CYP2D6. Em EMs, o cloridrato de vernakalant foi metabolizado predominantemente pelo CYP2D6 no composto 2 de metabolito 4-O-desmetilado, a maior parte do qual foi rapidamente glucuronizada. O cloridrato de vernakalant também foi glucuronizado diretamente, o que é especialmente visível em PMs; o metabolismo através da 3-O-desmetilação no composto 3 ou através da inversão quiral no composto 4 pareciam ser rotas sem importância nos EMs e PMs, com ainda menos importância em EMs. Os conjugados de glucuronídeo tipicamente são inativos e são eliminados rapidamente, mas em alguns casos, poderão ser reciclados de volta para o fármaco principal (Kroemer H. K. e Klotz, U. Clin. Pharmacokinet. 23: 292 - 310 (1992)). Os perfis de concentração-tempo do cloridrato de vernakalant e do composto 2, no entanto, não mostraram nenhuma evidência de reciclagem. Além disso, o cloridrato de vernakalant foi eliminado rapidamente, predominantemente na urina, e foi vista uma recuperação substancial do fármaco não alterado e dos metabolitos dentro das primeiras várias horas depois da administração.

O cloridrato de vernakalant foi distribuído extensamente para dentro do tecido em ambos os EMs e PMs. As V_{dx} e V_{ss} médias eram aproximadamente 30 a 40 vezes maiores do que o volume total de sangue (aproximadamente, 5,2 litros em um homem de 70 kg) e quatro a cinco vezes maior do que a água total do corpo (aproximadamente 42 litros em um homem de 70 kg) (Davies, B. and Morris, T., Pharm Res. 10: 1093 - 1095 (1993)). Esta distribuição rápida e extensa parecia ser responsável pela falta de diferença na C_{max} vista entre os EMs e os PMs com a dosagem IV.

O metabolismo do cloridrato de vernakalant era mais lento e menos extenso em PMs do que em EMs, conforme refletido pelas AUCs de plasma mais elevadas e recuperação urinária do cloridrato de vernakalant não alterado no sub-conjunto PM. Consistente com os níveis mais elevados de plasma do fármaco não alterado muito mais tarde depois da dose, o cloridrato de vernakalant foi depurado mais lentamente em PMs, tendo como resultado o $t_{1/2}$ do cloridrato de vernakalant não alterado ser em torno de 2,5 vezes mais longo naquele sub-conjunto. O perfil dos metabolitos era também diferente entre os EMs e os PMs (figura

7). Conforme o esperado, o composto 2G, o metabolito mais importante em EMs, foi gerado em quantidades muito menores em PMs, nos quais o metabolito predominante era o glucuronídeo vernakalant. O composto 4, o composto 4G, e o composto 3G representavam metabolitos menos importantes, apesar de cada um deles ser produzido em quantidades maiores nos PMs do que nos EMs.

A pesar do cloridrato de vernakalant ser rapidamente absorvido depois da administração oral, a biodisponibilidade oral era aproximadamente duas vezes maior em PMs do que em EMs (81,9% contra 40,2%), contribuindo para a exposição do fármaco maior nos PMs, possivelmente como resultado da depuração pré-sistêmica menor.

O equilíbrio de massa foi demonstrado com ambas as doses IV e oral no final da porção clínica de 7 dias do estudo. Em EMs, a recuperação média da dosagem de ^{14}C administrada era 99,7% depois da infusão IV e 98,7% depois da administração oral. A recuperação média de ^{14}C parecia ser menor nos PMs, mas este subconjunto tinha somente 2 membros, um dos quais tinha a suspeita de perda de urina após a dosagem IV e uma amostra de urina descartada após a dosagem oral. A demonstração do equilíbrio de massa foi confirmada pela presença de radioatividade mensurável em plasma, urina, e fezes, sete dias após a dosagem e através do $t_{1/2}$ do ^{14}C total (4,59 horas em EMs e 9,46 horas em PMs após a infusão IV; 4,21 horas e 7,78 horas após a dosagem oral).

A dose de 240 mg do cloridrato de vernakalant usada neste estudo é consistente com as doses usadas em experiências clínicas de pacientes com AF (Roy, D. et al., J. Am. Coll. Cardiol. 44: 2355 - 2361 (2004)). Para uma pessoa de 70 kg, 240 mg é equivalente a 3,4 mg/kg. Em testes clínicos, o cloridrato de vernakalant foi administrado como uma infusão IV com 3 mg/kg durante 10 minutos; se a AF persistia depois de 15 minutos de observação, foi administrada uma segunda infusão de 10 minutos de 2 mg/kg. Este regime converteu rapidamente a AF no ritmo sinus e era bem tolerada. Da mesma forma, descobriu-se que uma dose oral de 300 mg duas vezes por dia como uma formulação de liberação prolongada era bem tolerada e eficaz na manutenção do ritmo sinus após a conversão a partir de AF. ¹¹

No estudo atual, a dose única de cloridrato de vernakalant era bem tolerada. Dor de cabeça e disgeusia - a última sendo vista somente depois da infusão IV - eram os eventos adversos mais comuns. Não foram vistas alterações clinicamente significativas nos sinais vitais ou no ECG em indivíduos no estudo.

Estudos clínicos adicionais

O efeito do genótipo CYP2D6 sobre a farmacocinética e o metabolismo do cloridrato de vernakalant também foi analisado em dois estudos da fase 3 de centro múltiplo controlado por placebo, duplamente cego, aleatório, onde pacientes com idade igual ou maior do que 18 anos com AF ou AFL não típica durando mais de 3h até 45 dias ou menos, foram tratados com 3 mg/kg de cloridrato de vernakalant ou placebo através de uma infusão de 10

minutos, seguido por uma segunda infusão de 10 minutos de 2 mg/kg de cloridrato de vernakalant (ou placebo) se o AF ou o AFL estava presente depois de um período de observação de 15 minutos. A concentração de cloridrato de vernakalant no plasma e seu metabolito 4-O-desmetilado (composto 2) foi determinada através de um método validado LC-MS/MS com um limite menor de quantificação de 0,005 µg/ml. A genotipagem CYP2D6 foi executada através de uma só análise do polimorfismo do nucleotídeo, através de reação em cadeia de polimerase (Capio Diagnostik AB, Eskilstuna, Sweden). O genótipo CYP2D6 foi avaliado em 193 pacientes; somente 7 pacientes tinham um genótipo de PM.

Concentrações baixas do composto 2 de metabolito estavam presentes em amostras de sangue coletadas de 10 a 35 minutos depois do início da primeira infusão, com concentrações de pico que foram alcançadas em 35 a 50 minutos. Dos 6 PMs CYP2D6 que receberam 2 duas doses de cloridrato de vernakalant, a C_{max} e a AUC_{0-90} do cloridrato eram comparáveis com os valores encontrados em EMs (figura 8). Um PM CYP2D6 recebeu uma dose de cloridrato de vernakalant; os valores de C_{max} e de AUC_{0-90} neste indivíduo eram maiores do que os valores médios para EMs, mas dentro da faixa de valores vista entre os EMs.

Conclusões

A farmacocinética e o metabolismo do cloridrato de vernakalant depende do genótipo. Como o cloridrato de vernakalant sofreu uma distribuição rápida e extensa durante a infusão, que resultou em valores de C_{max} semelhantes em EMs e PMs com IV, mas nenhuma dosagem oral. Comparados com os EMs, os PMs tinham uma exposição geral maior a cloridrato de vernakalant não alterado, uma $t_{1/2}$ de eliminação do fármaco mais longa, uma concentração do composto 2G menor, e uma concentração maior de glucuronídeo, assim como os metabolitos menos importantes do composto 4, do composto 3, e seus respectivos. Estas rotas alternativas de depuração reduziram a magnitude da diferença na exposição ao cloridrato de vernakalant entre os EMs e os PMs. Devido à sua magnitude, estas diferenças provavelmente não são clinicamente importantes com o uso de IV a curto prazo, por exemplo, para o tratamento imediato de arritmia aguda, mas poderão ser significativos para o uso a longo prazo ou administração oral, por exemplo, para a prevenção de arritmia.

Tabela 32. Farmacocinética do cloridrato de vernakalant e seus metabolitos após administração IV ou oral de uma só dose de 240 mg, através de polimorfismo CYP2D6

Constituinte Infusão IV Administração oral

Paramétrico EMs (n=5) PMs (n=2) EMs (n=5) PMs (n=2)

C_{max} , ng/ml

Vernakalant 3227±1374 3972±1047 481.2±240.4 1558±37.5

Glucuronídeo vernakalant 455.6±118.9 42.0±213.5 496.0±158.5 1078±297.7

Composto 2 268.6±18.0 3.31±4.6 73.2±21.9 6.25±8.84

Glucuronídeo do composto $23489 \pm 371.4180.5 \pm 48.83824 \pm 349.3230.5 \pm 4.99$

Composto $32.85 \pm 3.943.72 \pm 5.261.41 \pm 3.169.08 \pm 2.16$

Glucuronídeo do composto $345.1 \pm 8.8070.5 \pm 14.453.0 \pm 14.774.0 \pm 6.53$

Composto $45.42 \pm 7.5169.6 \pm 9.19.71 \pm 7.5692.4 \pm 13.6$

5 Glucuronídeo do composto 4 $038.5 \pm 29.91.26 \pm 2.8132.8 \pm 10.7$

Tmax, hr

Vernakalant $0.17 \pm 0.0040.13 \pm 0.061.80 \pm 0.451.25 \pm 1.06$

Glucuronídeo vernakalant $0.48 \pm 0.131.67 \pm 0.711.80 \pm 0.451.38 \pm 0.88$

Glucuronídeo do composto $21.44 \pm 0.692.17 \pm 0.02.40 \pm 0.892.00 \pm 0.0$

10 Tabela 32. Farmacocinética do cloridrato de vernakalant e seus metabolitos após administração IV ou oral de uma só dose de 240 mg, através de polimorfismo CYP2D6

Constituinte Infusão IV Administração oral

Paramétrico EMs (n=5) PMs (n=2) EMs (n=5) PMs (n=2)

Composto $30.34 \pm 0.12^* 0.42 \dagger 0.77 \dagger 1.25 \pm 1.06$

15 Composto $40.68 \pm 0.36^* 4.17 \pm 0.01.75 \pm 0.505.00 \pm 1.41$

Glucuronídeo do composto 4 (n=0) $2.67 \pm 2.126.00 \dagger 4.00 \pm 2.83$

AUC_{0-∞} ng/h/ml

Vernakalant $3605 \pm 914.411.035 \pm 12371504 \pm 748.09090 \pm 2032$

Glucuronídeo de vernakalant $1791 \pm 764.18074 \pm 118.62076 \pm 809.37759 \pm 1252$

20 Composto $2202.5 \pm 66.6 (n=0) 225.2 \pm 76.8 (n=0)$

Glucuronídeo do composto $220.711 \pm 27081933 \pm 360.021,182 \pm 31372025 \pm 65.9$

Composto 3 (n=0) (n=0) (n=0) (n=0)

Composto $466.5 \dagger 1463 \pm 172.4 (n=0) 1745 \pm 386.9$

Glucuronídeo do composto 4 (n=0) $291.6 \dagger (n=0) 430.3 \dagger$

25 t_{1/2} hr

Vernakalant $2.19 \pm 0.235.66 \pm 0.201.89 \pm 0.214.73 \pm 0.14$

Glucuronídeo de vernakalant $2.76 \pm 0.656.58 \pm 2.592.57 \pm 0.414.32 \pm 0.27$

Composto $22.28 \pm 0.29 (n=0) 2.19 \pm 0.29 (n=0)$

Glucuronídeo do composto $23.29 \pm 0.215.59 \pm 0.733.20 \pm 0.145.01 \pm 0.49$

30 Glucuronídeo do composto $32.75 \pm 0.615.89 \pm 0.772.51 \pm 0.364.77 \pm 0.75$

Composto $42.87 \pm 11.9 \pm 0.16 (n=0) 10.4 \pm 0.10$

Glucuronídeo do composto 4 (n=0) $9.10 \dagger (n=0) 16.3 \dagger$

*n=2; †n=1

35 Tabela 33. Quantidade acumulada de vernakalant e seus metabolitos excretada na urina durante os 7 dias após a administração de ¹⁴C-vernakalant

Quantidade acumulada, mg

Parâmetro dos Infusão IV Administração oral

Metabolitos EMs (n=5) PMs (n=2) EMs (n=5) PMs (n=2)

Vernakalant 18.39 ± 3.23 49.06 ± 8.42 7.58 ± 3.57 47.47 ± 8.34

Glucuronídeo de vernakalant 8.91 ± 2.86 44.22 ± 15.10 11.31 ± 6.48 50.20 ± 14.99

Composto 23.11 ± 0.85 0.48 ± 0.02 3.88 ± 1.14 0.62 ± 0.19

Glucuronídeo do composto 2120.01 ± 19.03 11.36 ± 5.52 121.76 ± 44.38 12.03 ± 0.51

Composto 30.04 ± 0.02 0.16 ± 0.12 0.05 ± 0.03 0.12 ± 0.05

Glucuronídeo do composto 31.99 ± 0.61 4.30 ± 2.18 1.97 ± 0.42 4.68 ± 0.19

Composto 405.14 ± 0.31 0.14 ± 0.14 7.41 ± 0.78

Glucuronídeo do composto 40.08 ± 0.19 2.02 ± 0.14 0.01 ± 0.03 1.85 ± 1.17

Tabela 34. Valores farmacocinéticos da radioatividade total* após a administração IV ou oral de ^{14}C -vernakalant

Valor Infusão IV Administração oral

EMs (n=5) PMs (n=2) EMs (n=5) PMs (n=2)

Plasma

$C_{\max}$, ng/ml 5943 ± 539 4914 ± 1023 6348 ± 813 39.54 ± 346

$T_{\max}$, hr 1.02 ± 0.22 0.17 ± 0.00 2.20 ± 1.10 1.50 ± 0.71

$AUC_{0-\infty}$ $32,920 \pm 549$ $537,763 \pm 921$ $32,908 \pm 548$ $036,955 \pm 4555$

$T_{1/2}$, hr 4.59 ± 0.60 9.46 ± 0.74 4.21 ± 0.52 7.78 ± 2.21

Sangue integral

$C_{\max}$, ng/ml 3891 ± 994 4818 ± 1589 3784 ± 581 2581 ± 168

$T_{\max}$, hr 0.72 ± 0.37 0.17 ± 0.00 2.20 ± 1.10 1.50 ± 0.71

$AUC_{0-\infty}$ $18,450 \pm 310$ $626,107 \pm 459$ $419,399 \pm 390$ $921,106 \pm 969$

$T_{1/2}$, hr 3.15 ± 0.35 5.97 ± 1.61 3.25 ± 0.24 6.73 ± 0.33

* Expressada como equivalentes-ng de vernakalant

As várias realizações descritas acima podem ser combinadas para produzirem realizações adicionais. Todas as patentes americanas, publicações de solicitação de patente americana, solicitações de patente americana, patentes estrangeiras, solicitações de patentes estrangeiras e publicações não patenteadas referidas aqui nesta especificação e/ou listadas na folha de dados da solicitação, são incorporadas aqui como referência na sua integridade. Os aspectos das realizações podem ser modificados, se necessário, para utilizarem conceitos das várias patentes, solicitações e publicações, para produzirem ainda realizações adicionais.

Estas e outras alterações podem ser feitas nas realizações à luz da descrição detalhada acima. Em geral, nas reivindicações que se seguem, os termos utilizados não devem ser considerados como limitando as reivindicações às realizações específicas apresentadas na especificação e nas reivindicações, mas devem ser consideradas como incluindo todas as realizações possíveis, juntamente com o escopo integral de equivalentes para os quais

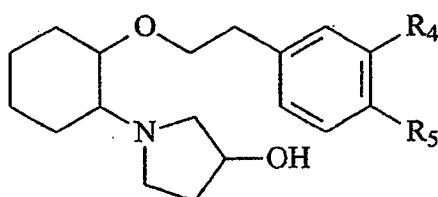
se destinam tais reivindicações. Assim sendo, as reivindicações não são limitadas pela apresentação.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de prevenção de arritmia em um mamífero, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

35 (a) determinar se o mamífero é um metabolizador pobre (PM) de citocromo P450(CYP)2D6 ou um metabolizador extensivo (EM) de citocromo P450(CYP)2D6; e

(b) se ficar determinado que o mamífero é um EM, administrar ao mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição compreendendo um composto de modulação de canal de íon tendo a estrutura:



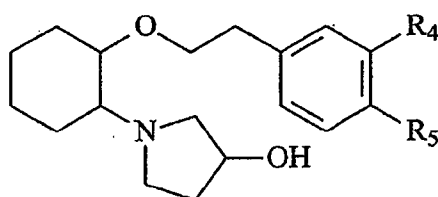
40 incluindo isômeros enantioméricos, diastereoméricos e geométricos isolados do mesmo e misturas dos mesmos, ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; onde R_4 e R_5 são independentemente selecionados a partir de hidróxi e alcóxi C_1-C_6 , e

(c) se ficar determinado que o mamífero é um PM, excluir o mamífero do tratamento com o composto de modulação de canal de íon.

45 2. Método de prevenção de arritmia em um mamífero, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

(a) determinar se o mamífero é um metabolizador pobre (PM) de citocromo P450(CYP)2D6 ou um metabolizador extensivo (EM) de citocromo P450(CYP)2D6; e

50 (b) se ficar determinado que o mamífero é um EM, administrar ao mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição compreendendo um composto de modulação de canal de íon tendo a estrutura:

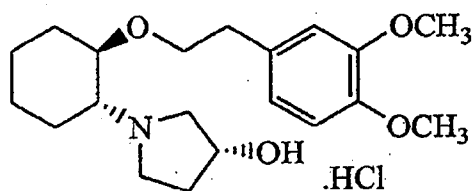


incluindo isômeros enantioméricos, diastereoméricos e geométricos isolados do mesmo e misturas dos mesmos, ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; onde R_4 e R_5 são independentemente selecionados a partir de hidróxi e alcóxi C_1-C_6 , e

55 (c) se ficar determinado que o mamífero é um PM, administrar ao mamífero uma quantidade reduzida do composto de modulação de canal de íon quando comparada a quantidade administrada a um EM.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de

que a composição compreende um sal de monocloridrato de fórmula:



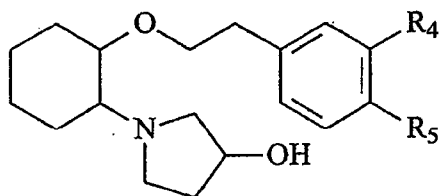
4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a arritmia é selecionada do grupo consistindo em arritmia atrial, fibrilação atrial, arritmia ventricular, fibrilação ventricular, fibrilação ventricular ocorrendo durante isquemia aguda, arritmia pós-cirúrgica e uma arritmia recorrente em um mamífero que foi previamente submetido a uma ou mais arritmias.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a quantidade terapeuticamente eficaz é suficiente para alcançar uma concentração máxima (C_{max}) do composto de modulação de canal de íon no plasma sanguíneo do mamífero de entre cerca de 0,1µg/mL e cerca de 10µg/mL.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a quantidade terapeuticamente eficaz é suficiente para alcançar uma concentração total do composto de modulação de canal de íon no plasma sanguíneo do mamífero tendo uma concentração de vale média entre cerca de 1ng/mL e cerca de 10µg/mL e/ou uma concentração de estado estacionário entre cerca de 1ng/mL e cerca de 10µg/mL.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de modulação de canal de íon é administrado em uma ou mais doses de uma formulação de comprimido compreendendo o composto de modulação de canal de íon e pelo menos um polímero de sistema de matriz hidrofílica selecionado a partir do grupo consistindo de: carbomer, maltodextrina, hidróxi-etil celulose, hidróxi-propil celulose, hidróxi-propil metil celulose, e polioxoacetato.

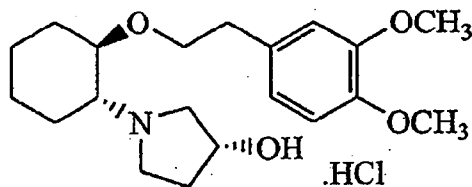
8. Uso de um composto de modulação de canal de íon que apresenta a estrutura:



25 incluindo isômeros enantioméricos, diastereoméricos e geométricos isolados do mesmo e misturas dos mesmos, ou um solvato ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo; onde R₄ e R₅ são independentemente selecionados a partir de hidróxi e alcóxi C₁-C₆; e uma quantidade eficaz de um composto inibidor de citocromo P450, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para a preparação de uma composição para aumentar a

biodisponibilidade em um mamífero de um composto de modulação de canal de íon, o qual é metabolizado pelo citocromo P450.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição compreende um sal de monoclórato de fórmula:



10. Uso de uma quantidade eficaz de uma formulação de comprimido de liberação controlada compreendendo cloridrato de vernakalant e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento oral para prevenir arritmia em um mamífero.

5 11. Uso, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que pelo menos um de um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis é um polímero de sistema de matriz hidrofílica selecionado a partir do grupo consistindo de: carbomer, malto-dextrina, hidróxi-etil celulose, hidróxi-propil celulose, hidróxi-propil metil celulose, e polioxoa-

10 12. Uso, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a arritmia é selecionada dentre o grupo consistindo em aritmia atrial, fibrilação atrial, arritmia ventricular, fibrilação ventricular, fibrilação ventricular ocorrendo durante isquemia aguda, arritmia pós-cirúrgica e uma arritmia recorrente em um mamífero que foi previamente submetido a uma ou mais arritmias.

15 13. Uso de uma quantidade eficaz de cloridrato de vernakalant, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento oral para prevenir ou adiar a recorrência de uma arritmia em um mamífero.

20 14. Forma de dosagem unitária de cloridrato de vernakalant, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender entre 150 mg e 500 mg de cloridrato de vernakalant, cerca de 250 mg de cloridrato de vernakalant, cerca de 300 mg de cloridrato de vernakalant, cerca de 500 mg de cloridrato de vernakalant.

15. Forma de dosagem unitária de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender ainda hidróxi-propil metil celulose, celulose microcristalina e estearato de magnésio.

25 16. Formulação de comprimido de liberação controlada de cloridrato de vernakalant, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender cerca de 250 mg de cloridrato de vernakalant; cerca de 100 mg de hidróxi-propil metil celulose; cerca de 25 mg de amido pré-gelatinizado; cerca de 75 mg de celulose microcristalina silicificada; cerca de 67,5 mg de monohidrato de lactose; cerca de 3,75 mg de ácido esteárico; e cerca de 3,75 mg de estearato de magnésio.

17. Formulação de comprimido de liberação controlada de cloridrato de vernakalant, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender cerca de 300 mg de cloridrato de vernakalant; cerca de 120 mg de hidróxi-propil metil celulose; cerca de 30 mg de amido pré-gelatinizado; cerca de 90 mg de celulose microcristalina silicificada; cerca de 81 mg de monohidrato de lactose; cerca de 4,5 mg de ácido esteárico; e cerca de 4,5 mg de estearato de magnésio.

18. Formulação de comprimido de liberação controlada de cloridrato de vernakalant, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender cerca de 300 mg de cloridrato de vernakalant; cerca de 150 mg de álcool cetosteáril; cerca de 105 mg de celulose microcristalina silicificada; cerca de 111 mg de monohidrato de lactose; cerca de 4,5 mg de ácido esteárico; e cerca de 4,5 mg de estearato de magnésio.

19. Formulação de comprimido de liberação controlada de cloridrato de vernakalant, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender cerca de 500 mg de cloridrato de vernakalant; celulose microcristalina; hidróxi-propil metil celulose; e estearato de magnésio.

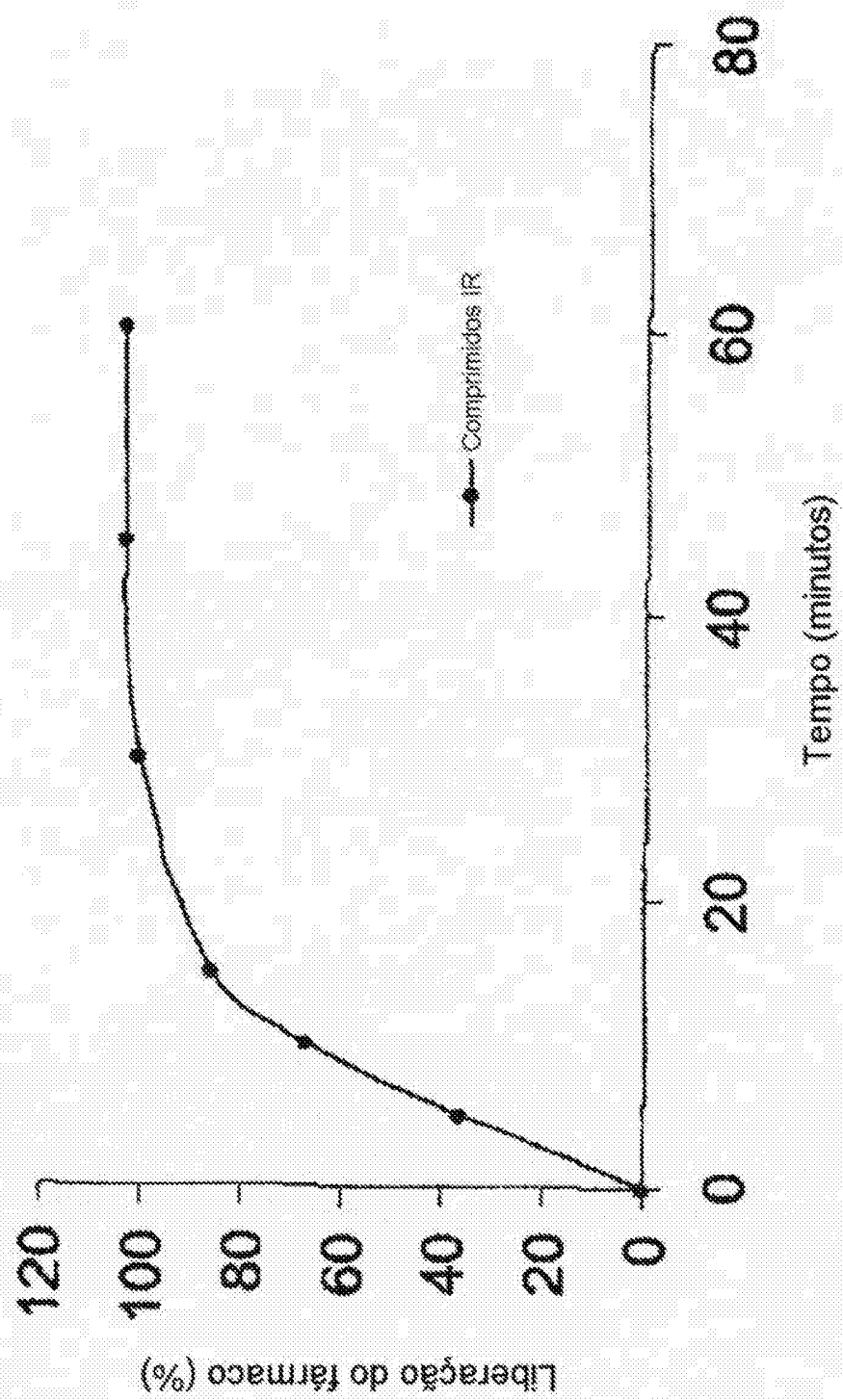


FIG. 1

Ausência de efeito no intervalo QTc

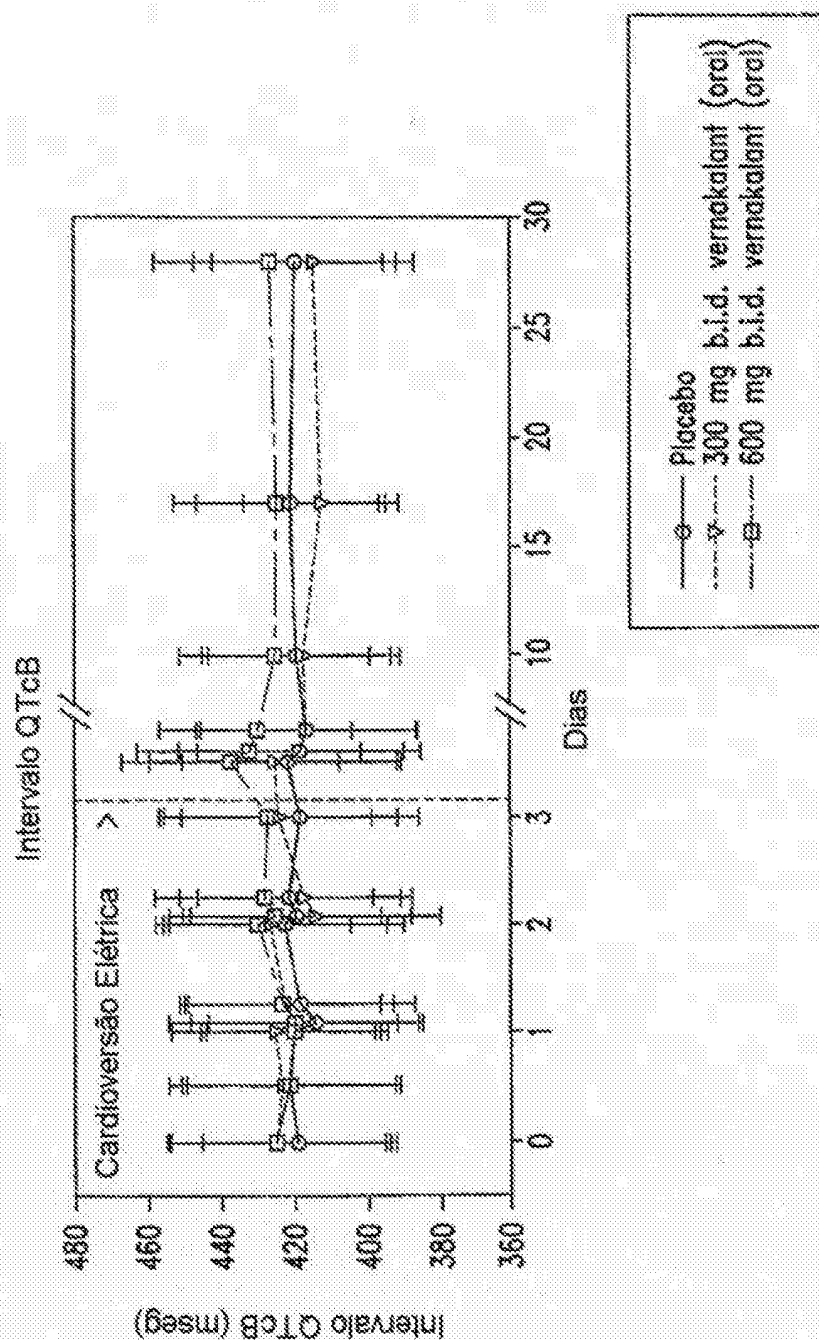


FIG. 2

MANUTENÇÃO DO RITMO DO SEIO

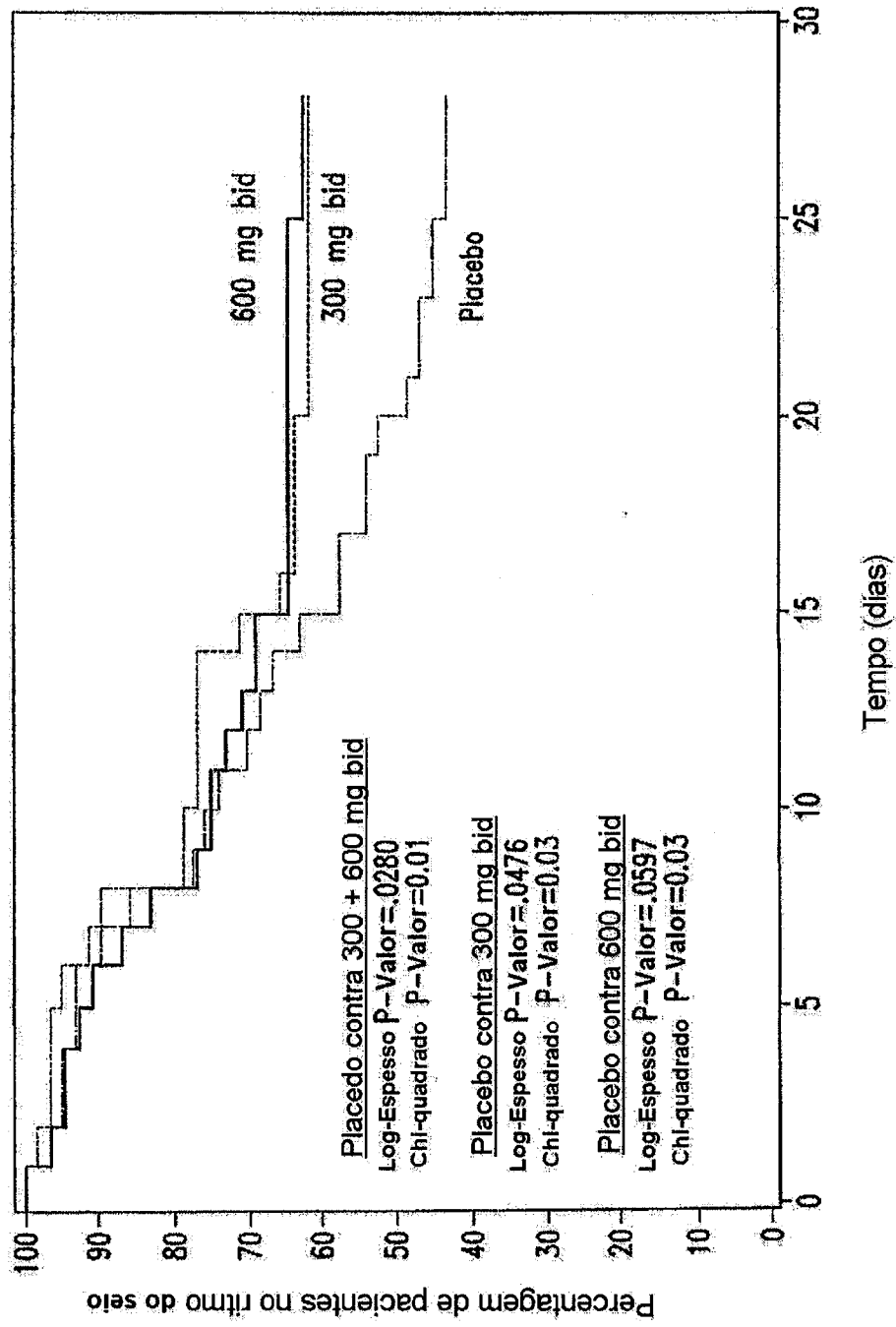


FIG. 3

METABOLIZANTES EXTENSIVOS (n=5)

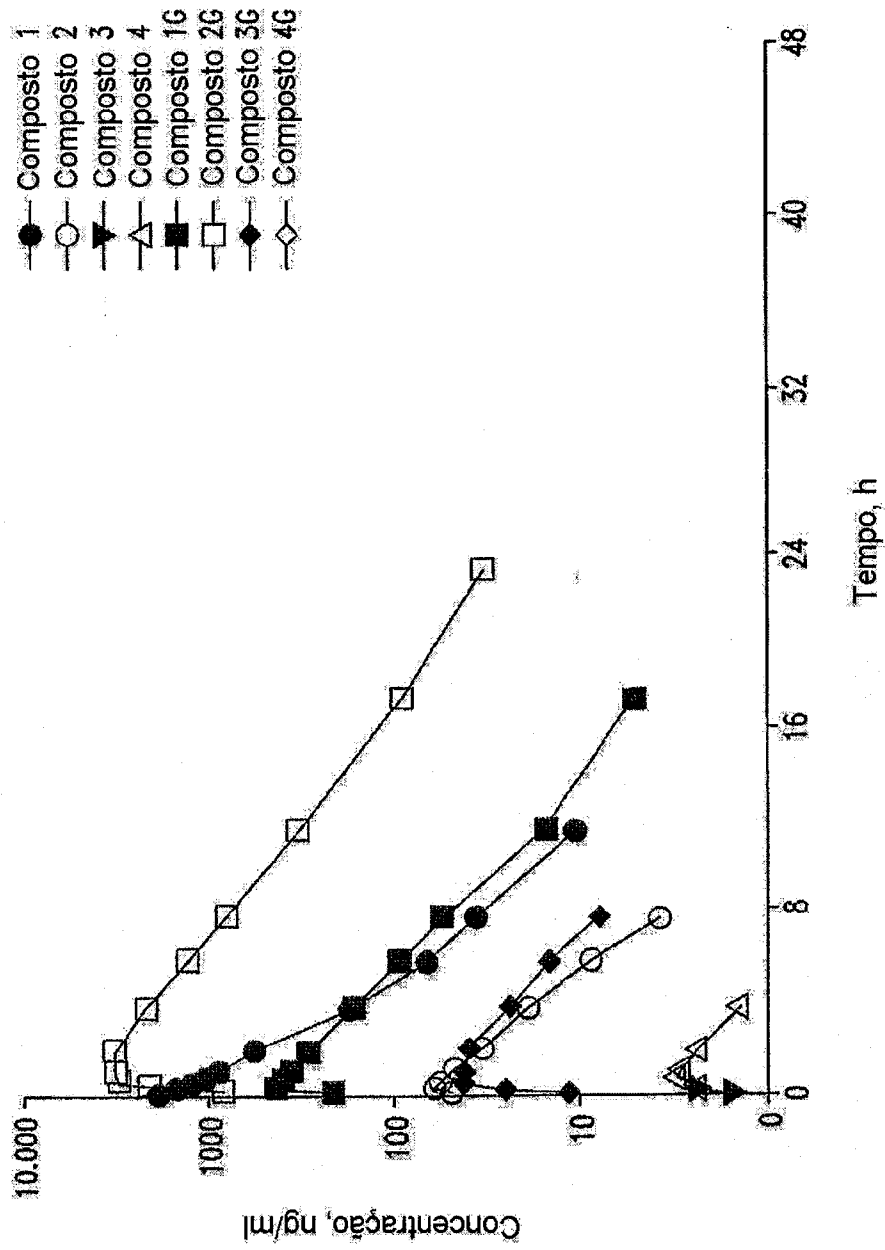


FIG. 4A

METABOLIZANTES POBRES (n=2)

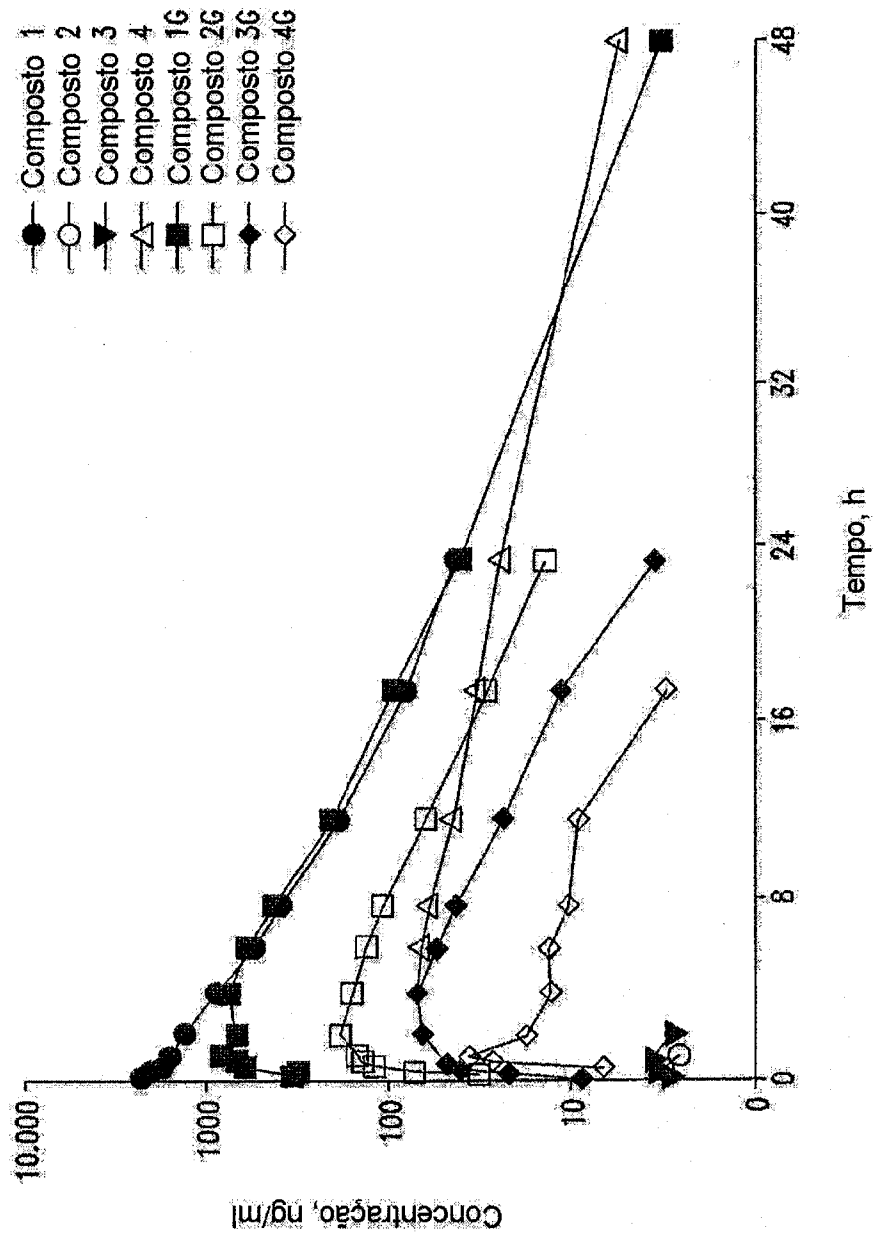


FIG. 4B

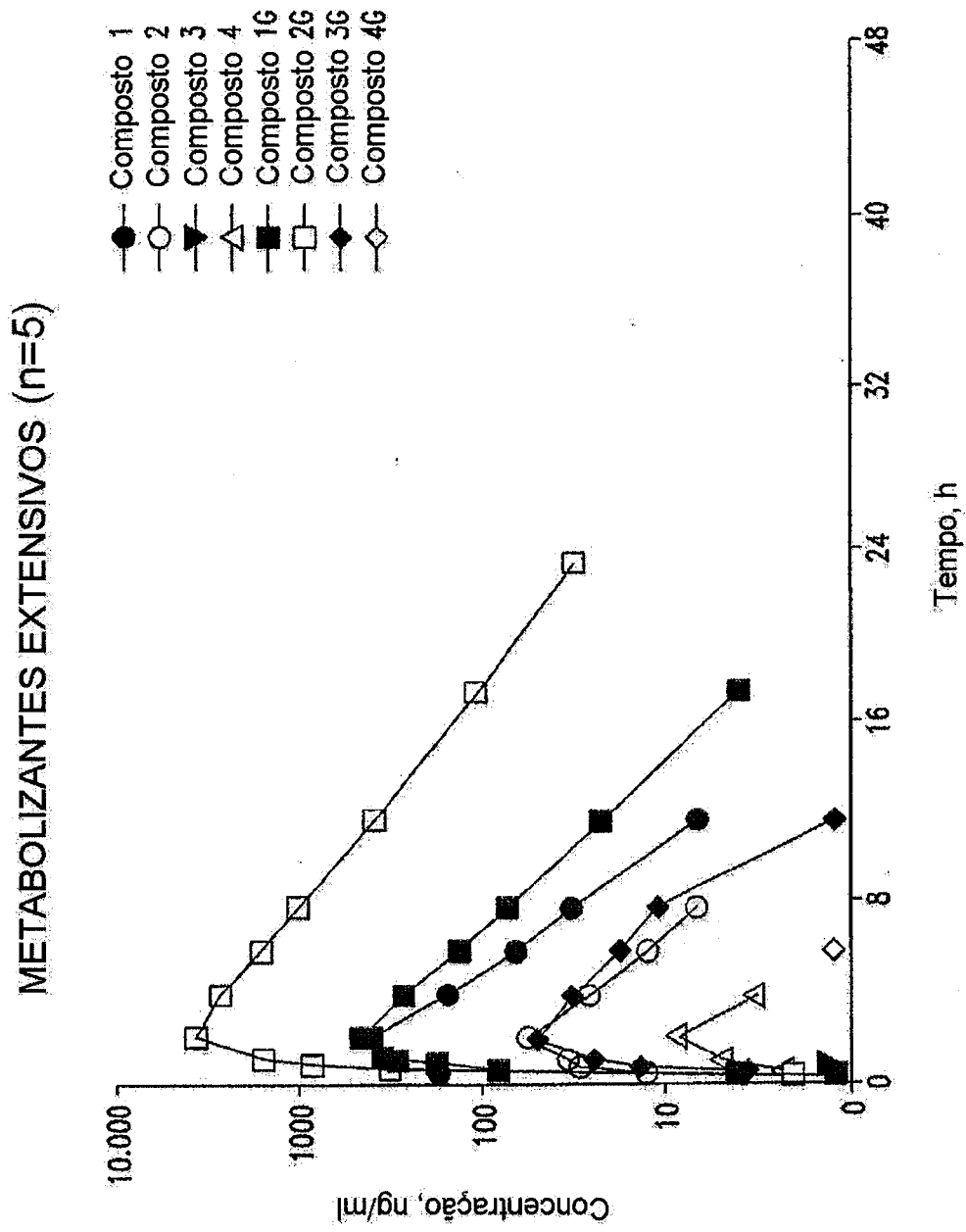


FIG. 5A

METABOLIZANTES POBRES ($n=2$)

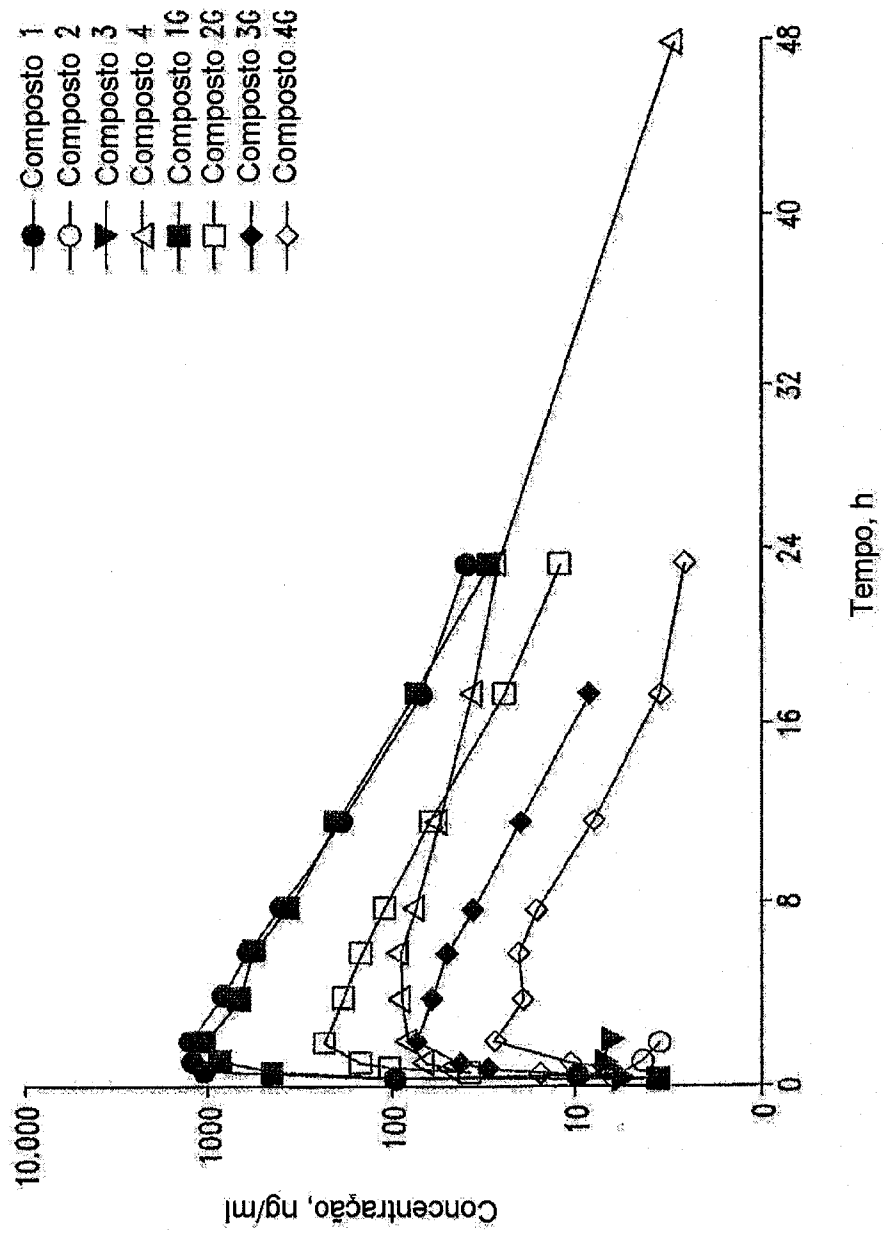
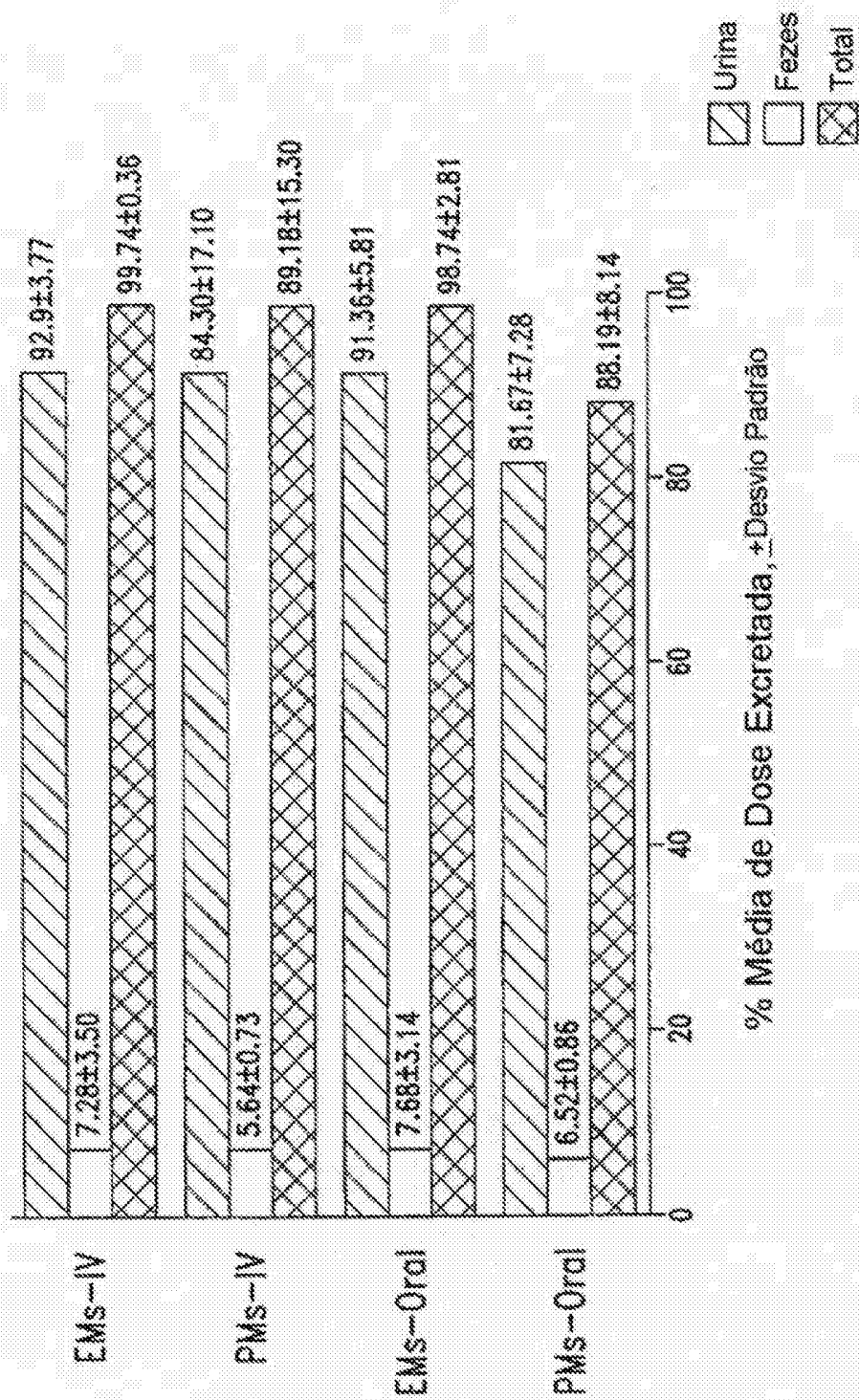


FIG. 5B



% Média de Dose Excretada, ±Desvio Padrão

FIG. 6

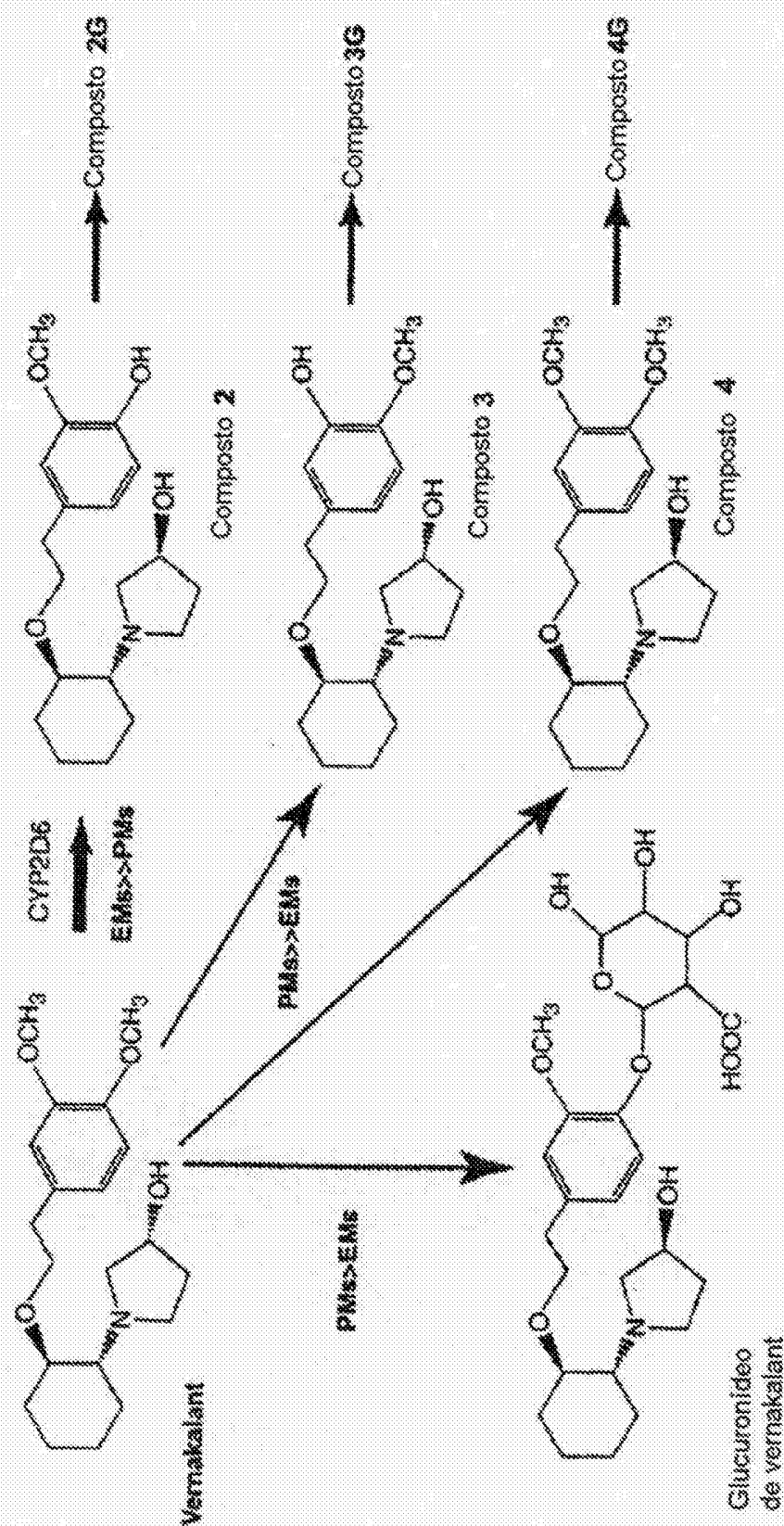


FIG. 7

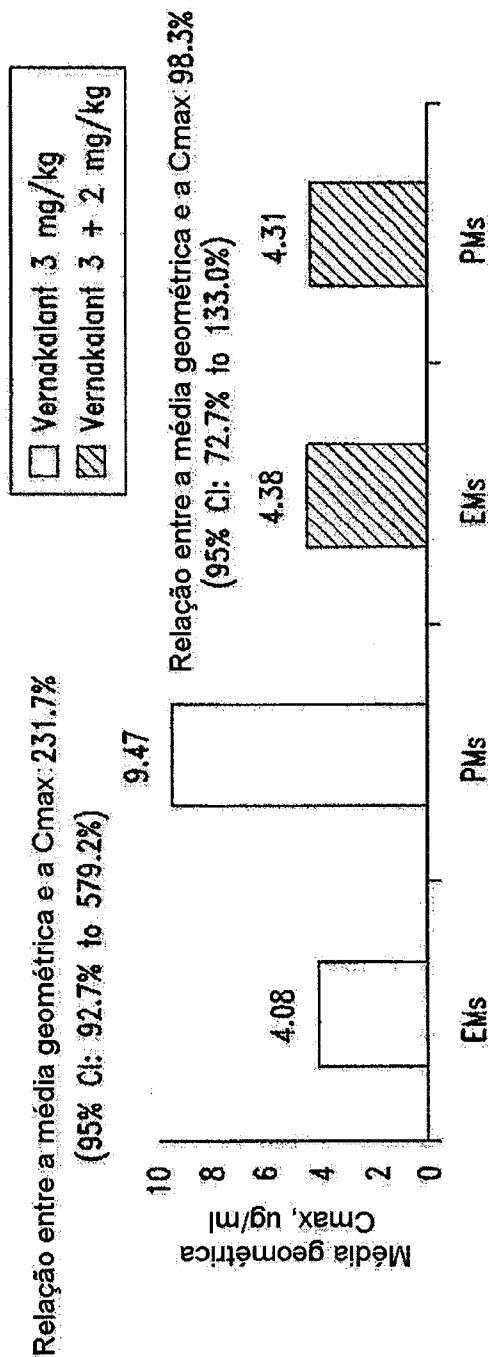


FIG. 8A

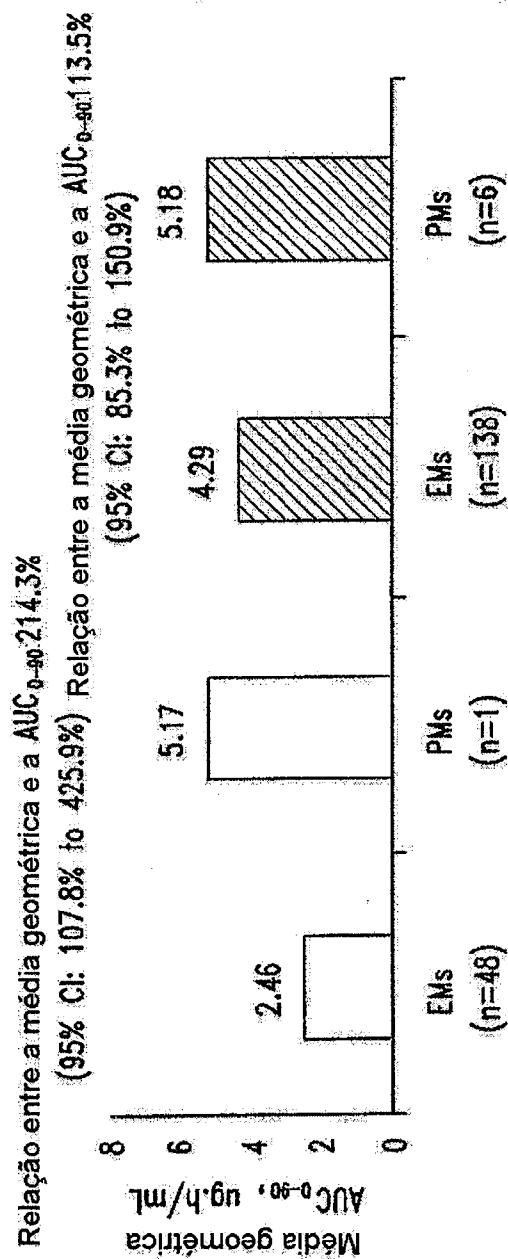


FIG. 8B

RESUMO

“FORMULAÇÕES ORAIS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE COMPOSTOS DE MODULAÇÃO DE CANAL DE ÍON, MÉTODOS E USOS RELACIONADOS À PREVENÇÃO DE ARRITMIA”

- 5 A presente invenção fornece métodos de tratamento e prevenção de arritmia e outras doenças ou distúrbios, usando compostos moduladores de canal de íon, incluindo cloridrato de vernakalant. A presente invenção ainda provê dosagens e formulações orais de liberação controlada de cloridrato de vernakalant, que são eficazes na prevenção de arritmia. Determinados métodos e formulações da presente invenção são adaptados para o tratamento e prevenção de arritmia e outras doenças ou distúrbios em indivíduos identificados como tendo metabolismo de medicamento alterado devido a polimorfismo do gene que codifica o citocromo P450 2D6.
- 10