



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

(21) **PI0612908-0 A2**

(22) Data de Depósito: 18/07/2006
(43) Data da Publicação: 07/12/2010
(RPI 2083)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/045
A61K 31/202

(54) Título: **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
COMPREENDENDO INIBIDORES DE ABSORÇÃO DE
COLESTEROL À BASE DE AZETIDINONA E ÁCIDOS
GRAXOS DE ÔMEGA-3 E MÉTODOS DE
TRATAMENTO UTILIZANDO AS MESMAS**

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
COMPREENDENDO INIBIDORES DE ABSORÇÃO DE
COLESTEROL A BASE DE AZETIDINONA E ÁCIDOS GRAXOS DE
ÔMEGA-3 E MÉTODOS DE TRATAMENTO UTILIZANDO AS
MESMAS. A presente invenção refere-se a combinações de um ou
mais inibidores de absorção de colesterol à base de azetidinona com
misturas de ácidos graxos de ômega-3, métodos de administração das
referidas combinações e dosagens unitárias das mesmas.

(30) Prioridade Unionista: 18/07/2005 US 60/699,866

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

(72) Inventor(es): Abdel Fawzy, Egil Bodd, George Bbobotas,
Robert A Shalwitz, Roelof M. L. Rongen

(74) Procurador(es): Claudia Christina Schulz

(86) Pedido Internacional: PCT US2006027726 de 18/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/011886 de 25/01/2007

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO INIBIDORES DE ABSORÇÃO DE COLESTEROL À BASE DE AZETIDINONA E ÁCIDOS GRAXOS DE ÔMEGA-3 E MÉTODOS DE TRATAMENTO UTILIZANDO AS MESMAS

5

A presente invenção compreende um pedido não provisório do pedido de patente 60/699.866 depositado em 18 de julho de 2005. A descrição do pedido da técnica anterior é presentemente incorporada como referência em seu inteiro
10 teor.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a combinações de um ou
15 mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidinona, preferivelmente ezetimibe, com mistura de ácidos graxos de ômega-3 que incluem o ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA), preferivelmente ácidos graxos Omacor®, a métodos de
20 administração de tais combinações, e a unidades de dosagem de tais combinações. A presente invenção também se refere a utilização de combinações de um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidinona com misturas de ácidos graxos de ômega-3 para o tratamento de pacientes
25 com um ou mais condições relacionadas a deslipidemia, doença renal, hipercolesterolemia, elevada taxa de colesterol total (total-C), elevada taxa de colesterol de

lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), e elevada apolipoproteína (Apo-B), baixa taxa de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (HDL-C), elevada taxa de sitosterol, elevada taxa de campesterol, sisterolemia, tumores malignos e benignos associados ao colesterol e/ou quaisquer outras condições que seriam benéficas ao tratamento com tais combinações. A presente invenção também refere-se a uma combinação de produtos de administração única de um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidinona e ácidos graxos de ômega-3 Omacor®.

Em humanos, o colesterol e os triglicerídeos são parte de complexos de lipoproteínas na corrente sanguínea e podem via ultracentrifugação em frações de lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de densidade intermediária (IDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL). O colesterol e os triglicerídeos são sintetizados no fígado, incorporados ao VLDL, e liberados no plasma. Altos níveis de colesterol total (total-C), LDL-C e apolipoproteína B (um complexo de membrana para LDL-C) promovem a aterosclerose e níveis decrescentes de HDL-C e seu complexo de transporte, apolipoproteína A, que são associados ao desenvolvimento de aterosclerose. Além disso, a morbidez cardiovascular e a mortalidade em humanos pode variar diretamente com o nível de total-C e LDL-C e sendo inversamente proporcional ao HDL-C.

Os inibidores de absorção de colesterol com base em azetidina são conhecidos (ver, por exemplo, Roseblum, S. B., et. al. *J. Med.Chem.*, 41(6):973-980 (1998)). Os
5 compostos baseados em azetidina podem ser inibidores da absorção do colesterol (ver *Bioorg. Med. Chem.*, 7(10):2199-202 (1999)). Um composto com base em azetidina é o ezetimibe (1-(4-fluorfenil)-(3R)-[3-(4-fluorfenil)-(3S)-hidroxipropil)-(4S)-(4-hidroxifenil)-2-azetidina) (também
10 conhecido como SCH 58235 ou ZETIA®) e sua glucoronida, SCH60663 (ver *Br.J.Pharmacol.*, 129(8):1748-54(2000)). O pedido de patente publicado No. US2004/0116358 A1 descreve composições de ezetimibe e métodos para o tratamento e tumores benignos e malignos associados ao colesterol.

15

Óleos marinhos, também comumente referidos como sendo óleos de peixe, são boas fontes de ácidos graxos de ômega-3, ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido dodecahexaenóico (DHA), que foram descobertos como sendo reguladores do
20 metabolismo lipídico. Ácidos graxos de ômega-3 têm sido considerados como responsáveis por efeitos benéficos para os fatores de risco para doenças cardiovasculares, especialmente a hipertensão suave, hipertrigliceridemia, e o fator de coagulação VII de atividade fosfolipídica. Os
25 ácidos graxos de ômega-3 reduzem os triglicerídeos do soro, aumentam o colesterol HDL, reduzem a pressão sanguínea sistólica e diastólica e a taxa de pulsação, e reduzem a

atividade do fator de coagulação sanguínea do complexo fosfolipídico-VII. Além disso, os ácidos graxos de ômega-3 parecem ser bem tolerados, sem causarem o aumento de efeitos secundários severos.

5

Um dos ácidos de ômega-3 são os ácidos graxos concentrados de ômega-3, de cadeia longa, poliinsaturados de óleo de peixe que contêm DHA e EPA e é vendido sob a marca OMACOR®. Esta forma de ácido graxo de ômega-3 é descrita, por exemplo, no documento de patente US 10 5.502.077, 5.656.667 e 5.698.594, cada um dos quais é incorporado presentemente como referência em inteiro teor.

O pedido de patente publicado US 2006/0034815, que é 15 incorporado como referência em seu inteiro teor, descreve uma composição farmacêutica que compreende um óleo de ômega-3 e um ou mais sais de uma estatina, em que pelo menos cerca de 80% da estatina em peso está presente como partículas sólidas em uma suspensão heterogênea. Em uma 20 outra modalidade, a publicação proporciona uma composição farmacêutica que compreende um óleo de ômega-3 e um ou mais sais de uma estatina, em que cerca de 15% da quantidade de estatina em peso é uma solução enquanto que a quantidade de estatina remanescente está presente em uma suspensão 25 heterogênea.

É uma necessidade não atendida da arte para a co-administração de um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidinona, preferivelmente ezetimibe, com misturas de ácidos graxos de ômega-3 que incluem o ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido dodecahexaenóico (DHA), preferivelmente ácidos graxos de ômega-3 Omacor®. Além disso, há uma necessidade não atendida para uma combinação de um produto que proporciona ácidos graxos de ômega-3 (por exemplo, ácidos graxos de ômega-3 Omacor®) e um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidinona, por exemplo, em uma unidade de dosagem. Há também uma necessidade não atendida da arte para um método para administração de um produto de dosagem de administração única. Além disso, há uma necessidade não atendida na arte de um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidinona e ácidos graxos Omacor®, em que um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidinona são combinados aos ácidos graxos de ômega-3 Omacor® para proporcionar propriedades terapêuticas específicas. Há ainda uma necessidade de proporcionar uma unidade de dosagem de um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidinona e ácidos graxos de ômega-3 que pode evitar significativa degradação com o tempo.

25

A presente invenção atende às necessidades pendentes na arte, bem como outras, ao proporcionar para co-

administração concomitante, ou uma administração de uma unidade dosagem de um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidinona, preferivelmente ezetimibe, com misturas de ácidos graxos de ômega-3 que
5 incluem ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido dodecahexaenóico (DHA), preferivelmente ácidos graxos de ômega-3 Omacor®, que proporcionam um tratamento farmacêutico eficaz de uma ou mais deslepidemias e condições correlatas, doença renal, hipercolesterolemia,
10 elevadas taxas de colesterol total, elevadas taxas de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), e elevadas taxas de apolipoproteína (Apo B), baixas taxas de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), elevadas taxas de sistosterol, elevadas taxas de
15 campesterol, sitosterolemia, tumores benignos e malignos associados ao colesterol e/ou quaisquer outras condições que sejam beneficiadas pelo tratamento com tais combinações, por exemplo, doença cardíaca coronária, doença vascular e desordens relacionadas, eventos e/ou sintomas.

20

Algumas modalidades da presente invenção proporcionam um método de co-administração ou utilização de uma combinação de um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidinona, preferivelmente
25 ezetimibe, com misturas de ácidos graxos de ômega-3 que incluem ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA), preferivelmente ácidos graxos de

ômega-3 Omacor®, no tratamento de uma ou mais condições de deslipidemia e condições relacionadas, doença renal, hipercolesterolemia, elevadas taxas de colesterol total, elevadas taxas de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), e elevadas taxas de apolipoproteína (Apo B), baixas taxas de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), elevadas taxas de sistosterol, elevadas taxas de campesterol, sitosterolemia, tumores benignos e malignos associados ao colesterol e/ou quaisquer outras condições que sejam beneficiadas pelo tratamento com tais combinações, bem como pacientes com hipertriglicidemia, doença vascular, doença aterosclerótica e condições relacionadas, pacientes com necessidade de prevenção ou redução de eventos cardiovasculares e vasculares, e a redução de níveis de triglicerídeos, resistência a insulina, desequilíbrio dos níveis de glicose e níveis de glicose pós-prandial. As modalidades preferidas incluem o tratamento de deslipidemia mista, hiperlipidemia combinada e a redução de não-HDL-C.

20

Outras modalidades da presente invenção são dirigidas a um produto de combinação, por exemplo, uma unidade de dosagem, compreendendo um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidinona, preferivelmente ezetimibe, com misturas de ácidos graxos de ômega-3 que incluem ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA), preferivelmente ácidos graxos de

ômega-3 Omacor®. Em um aspecto da modalidade da presente invenção, o produto de combinação é utilizado no tratamento de uma ou mais condições de deslipidemia e condições relacionadas, doença renal, hipercolesterolemia, elevadas 5 taxas de colesterol total, elevadas taxas de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), e elevadas taxas de apolipoproteína (Apo B), baixas taxas de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), elevadas taxas de sistosterol, elevadas taxas de campesterol, sitosterolemia, 10 tumores benignos e malignos associados ao colesterol e/ou quaisquer outras condições que sejam beneficiadas pelo tratamento com tais combinações, bem como pacientes com hipertrigliceridemia, doença vascular, doença aterosclerótica e condições relacionadas, pacientes com 15 necessidade de prevenção ou redução de eventos cardiovasculares e vasculares e a redução de níveis de triglicerídeos, resistência à insulina, desequilíbrio dos níveis de glicose e níveis de glicose pós-prandial. As modalidades preferidas incluem o tratamento de deslipidemia 20 mista, hiperlipidemia combinada e redução de não-HDL-C.

Outras características e vantagens da presente invenção se tornarão aparentes para aqueles versados na técnica a partir do exame da descrição seguinte e por meio 25 do aprendizado da prática da presente invenção.

DESCRIÇÃO DAS MODALIDADES PREFERIDAS

Um composto com base azetidina particularmente preferido para uso em composições e métodos da presente invenção é o ezetimibe ou uma mistura estereoisomérica deste, uma mistura diastereoisomericamente enriquecida, diastereomericamente pura, isômeros enantiomericamente enriquecidos ou enantiomericamente puros deste, ou um pró-fármaco de tal composto, mistura de isômero, ou um sal farmacologicamente aceitável do composto, mistura, isômero ou pró-fármaco. Outro inibidor de absorção com base em azetidina aceitável é a glucuronida fenólica de ezetimibe ou uma mistura estereoisomérica deste, uma mistura diastereoisomericamente enriquecida, diastereomericamente pura, isômeros enantiomericamente enriquecidos ou enantiomericamente puros deste, ou um pró-fármaco de tal composto, mistura de isômero, ou um sal farmacologicamente aceitável do composto, mistura, isômero ou pró-fármaco. Dois outros análogos relacionados a ezetimibe e inibidores de absorção de colesterol para uso em composições e métodos da presente invenção, por exemplo, são referidos na literatura como: 1) SCH58053 ou (+)-7-(4-clorofenil)-2-(4)fluorfenil)-7-hidroxi-3R-(4-hidroxifenil)-2-azaspiro[3,5]nonan-1-ona) (ver J.Lipid Res. 43:1864-1873 (2002)) e 2) SCH48461 ou (3R)-3-fenilpropil)-1, (4S)-bis(4-metoxifenil)-2-azetidina (ver J. Med. Chem., 41:973-980 (1998)).

O modo de ação do ezetimibe envolve a inibição da absorção do colesterol e a ressorção no trato intestinal. Este mecanismo de ação também envolve as excreções aumentadas de colesterol e seus metabólitos intestinais gerados com as fezes. Isso atua na eficácia de resultados do ezetimibe no abaixamento dos níveis corporais de colesterol, no aumento da síntese do colesterol, na diminuição da síntese de triglicerídeos. A aumentada síntese de colesterol inicialmente proporciona a manutenção dos níveis de colesterol na circulação, níveis que eventualmente declinam conforme a inibição da absorção de colesterol e a ressorção continuam.

O efeito global da ação do fármaco é o abaixamento dos níveis de colesterol na circulação e nos tecidos do corpo.

A expressão "pró-fármaco" conforme presentemente utilizado refere-se a compostos que são precursores de fármacos que seguindo a administração, liberam o fármaco *in vivo* por via química ou processo fisiológico (por exemplo, um pró-fármaco sendo ajustada ao pH fisiológico é convertida na forma de fármaco desejada. Pró-fármacos exemplares mediante clivagem liberam o ácido livre correspondente. Por exemplo, por meio de resíduos formadores de éster hidrolisáveis dos compostos.

As composições da presente invenção basicamente compreendem uma dose eficaz ou uma quantidade farmacologicamente eficaz ou uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de absorção de colesterol com base em azetidinona, preferivelmente o ezetimibe e/ou sua fenol glucuronida ou pelo menos um análogo farmacologicamente ativo de ezetimibe.

Conforme utilizado presentemente, o termo "ácido graxo de ômega-3" inclui ácidos graxos de ômega-3 naturais ou sintéticos, ou ésteres farmacologicamente aceitáveis, derivados, conjugados (ver, por exemplo, Zaloga et al. Pedido de Patente publicado No US 2004/0254357 e Horrobin et al. Pedido de Patente publicado No US6245811, cada um presentemente incorporado como referência), precursores ou sais destes e misturas destes. Exemplos de óleos de ácidos graxos de ômega-3 incluem, mas não se limitam a, ácidos graxos de ômega-3 poliinsaturados, de cadeia longa tais como ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido docosahexaenóico (DHA) e ácido alfa-linoléico; e ésteres de ácidos graxos de ômega-3 com glicerol tal como mono-, di- e triglicerídeos; e ésteres de ácidos graxos de ômega-3 com glicerol tais como mono-, di- e triglicerídeos; e ésteres dos ácidos graxos de ômega-3 e álcoois primário, secundário e terciário tais como metil ésteres de ácidos graxos e etil ésteres de ácidos graxos. Óleos de ácidos graxos de ômega-3 preferidos são os ácidos graxos de cadeia longa tais como EPA ou DHA,

triglicerídeos destes, etil ésteres destes e misturas destes. Os ácidos graxos de ômega-3 ou seus ésteres, derivados, conjugados, precursores, sais e misturas destes podem ser utilizados tanto na forma pura ou como componente

5 de um óleo tal como óleo de peixe, preferivelmente concentrados de óleo de peixe purificado. Exemplos comerciais de ácidos graxos de ômega-3 adequados para uso na presente invenção incluem Incromege F2250, F2628, E2251, F2573, TG2162, TG2779, TG2928, TG3525 e E5015 (Croda

10 International PLC, Yorkshire, Inglaterra), e EPAX6000FA, EPAX5000TG, EPAX4510TG, EPAX2050TG, K85TG, K85EE, K80EE e EPAX7010EE (Provona Biocare a.s., 1327 Lysaker Noruega).

Modalidades preferidas de composições incluem ácidos

15 graxos de ômega-3 presentes em uma concentração de pelo menos 40% em peso, preferivelmente pelo menos 50% em peso, mais preferivelmente pelo menos 60% em peso, ainda mais preferivelmente pelo menos 70% em peso, mais preferivelmente pelo menos 80% em peso ou ainda mais

20 preferivelmente pelo menos 90% em peso. Preferivelmente, os ácidos graxos de ômega-3 compreendem pelo menos 50% em peso de EPA e DHA, mais preferivelmente pelo menos 60% em peso, ainda mais preferivelmente, 70% em peso, mais preferivelmente pelo menos 80% em peso, tal como cerca de

25 84% em peso. Preferivelmente, os ácidos graxos de ômega-3 compreendem cerca de 100% em peso, mais preferivelmente cerca de 25% a cerca de 75% em peso, ainda mais

preferivelmente cerca de 40 a cerca de 55% em peso, e mais preferivelmente cerca de 46% em peso de EPA. Preferivelmente, os ácidos graxos de ômega-3 compreendem cerca de 5 a cerca de 100% em peso, mais preferivelmente
5 cerca de 25 a cerca de 75% em peso, ainda mais preferivelmente cerca de 40 a cerca de 55% em peso, e mais preferivelmente cerca e 45% em peso de EPA. Preferivelmente os ácidos graxos de ômega-3 compreendem cerca de 5 a cerca 100% em peso, mais preferivelmente cerca de 25 a cerca de
10 75% em peso, ainda mais preferivelmente de cerca de 30 a cerca de 60% em peso, e mais preferivelmente de cerca de 38% em peso de DHA. Todas as percentagens acima são em peso conforme comparadas ao teor total de ácido graxo na composição, a menos que seja de outra forma indicado. O
15 percentual em peso pode ser baseado no ácido livre ou formas de éster, apesar ser preferivelmente baseado na forma de éster etílico dos ácidos graxos de ômega-3 mesmo se nenhuma outra forma for utilizada de acordo com a presente invenção.

20

A razão EPA:DHA pode ser de 99:1 a 1:99, preferivelmente de 4:1 a 1:4, mais preferivelmente de 3:1 a 1:3, sendo ainda mais preferivelmente de 2:1 a 1:2. Os ácidos graxos de ômega-3 podem compreender EPA ou DHA
25 puros.

A composição de ácido graxo de ômega-3 opcionalmente inclui antioxidantes químicos, tais como alfa tocoferol, óleos tais como óleo de soja e óleos vegetais parcialmente hidrogenados, e lubrificantes tais como óleo de coco
5 fracionado, lecitina e uma mistura vegetal do mesmo.

A mais preferida forma de ácidos graxos de ômega-3 é o ácido de ômega-3 Omacor® (K85EE, Pronova Biocare A.S. Lysaker NO) e preferivelmente compreende as seguintes
10 características (por forma de dosagem):

Teste	Valor Mínimo	Valor Máximo
Ácido Eicosapentaenóico C20:5	430mg/g	495mg/g
Ácido Docosahexaenóico C22:6	347mg/g	403mg/g
EPA e DHA	800mg/g	880mg/g
Total de ácidos graxos n-3	90% (p/p)	

Os inibidores de absorção de colesterol com base em azetidina e/ou ácidos graxos de ômega-3 podem ser
15 administrados por meios conhecidos na arte, Tais modelos incluem oral, retal, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual) ou parenteral administração (incluindo

subcutânea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). Estes compostos são preferivelmente administrados por via oral.

5 A forma de dosagem dos ingredientes ativos nas composições da presente invenção pode variada; entretanto, é necessário que a quantidade do ingrediente ativo seja tal que uma forma de dosagem adequada seja obtida. A dosagem selecionada depende do efeito terapêutico desejado, da rota
10 de administração, e da duração do tratamento. As composições de algumas modalidades da presente invenção basicamente compreendem uma dosagem eficaz, uma quantidade farmacologicamente aceitável, ou uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais inibidores de
15 absorção de colesterol com base em azetidinona.

O produto de combinação de um inibidor de absorção de colesterol com base em azetidinona, preferivelmente ezetimibe, com misturas de ácidos graxos de ômega-3 que
20 incluem ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA), preferivelmente ácidos graxos de ômega-3 Omacor®, podem ser administrados em uma cápsula, um tablete, um pó que pode ser disperso em uma bebida, um líquido, uma cápsula de gelatina macia ou outra forma de
25 dosagem conveniente tal como um líquido oral em uma cápsula, conforme conhecido na arte. Em algumas modalidades, a cápsula compreendeu uma gelatina dura. O

produto de combinação também pode estar contido em um líquido adequado para injeção ou infusão.

Os ingredientes ativos da presente invenção, um
5 inibidor de absorção de colesterol com base em azetidinona, preferivelmente ezetimibe e misturas de ácidos graxos de ômega-3 que incluem ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA), preferivelmente ácidos graxos de ômega-3 Omacor®, pode ser administrado em cápsula, um
10 tablete, um pó que pode ser dispersado em uma bebida, um líquido, uma cápsula de gelatina macia ou outra forma de dosagem conveniente tal que um líquido oral em uma cápsula, conforme conhecido na arte. Em algumas modalidades, a cápsula compreende uma gelatina dura. O produto de
15 combinação pode também estar contido em um líquido adequado para injeção ou infusão.

Os ingredientes ativos da presente invenção, um
inibidor de absorção de colesterol com base em azetidinona,
20 preferivelmente ezetimibe, e misturas de ácidos graxos de ômega-3 que incluem ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA), preferivelmente ácidos graxos de ômega-3 Omacor®, pode também ser administrados com uma combinação de um ou mais ingredientes farmacêuticos não
25 ativos (também conhecidos geralmente como excipientes). Os ingredientes não ativos, por exemplo, servem para solubilizar, suspender, espessar, diluir, emulsificar,

estabilizar, preservar, proteger, colorir, flavorizar, particularizar os ingredientes ativos aplicáveis e eficazes na preparação que é segura, conveniente e de outra forma aceitável para o uso. Os ingredientes não ativos podem
5 incluir dióxido de silício não coloidal, crospovidona, lactose monohidrato, lecitina, celulose microcristalina, polivinil álcool, povidona, lauril sulfato sódico, estearil fumarato sódico, talco, dióxido de titânio e goma xantano.

10 Na maioria das modalidades, os excipientes primários incluem surfactantes, tais como propileno glicol monocaprilato, misturas de glicerol e ésteres de polietileno glicol de ácidos graxos grandes, óleos de rícino polietoxilados, ésteres de glicerol, oleil macrogol
15 glicerídeos, propileno glicol monolaurato, propileno glicol polioxietileno/dicaprato, polietileno-polipropileno glicol copolímero, e polioxietileno sorbitano monooleato, cosolventes tais como etanol, glicerol, polietileno glicol, propileno glicol, e óleos tais como óleo de coco, óleo de
20 oliva ou óleos de cártamo. O uso de tensoativos, cosolventes, óleos ou combinações destes é geralmente conhecidos na arte farmacêutica, e seria entendido por aqueles versados na técnica, qualquer tensoativo adequado pode ser utilizado em conjunção com a presente invenção e
25 modalidades destas.

Os ácidos graxos de ômega-3 podem ser administrados em uma quantidade diária de cerca de 0,1g a cerca de 10g, mais preferivelmente cerca de 0,5g a cerca de 8g, e mais preferivelmente de cerca de 0,75g a cerca de 4g.

5 Preferivelmente, na forma de dosagem unitária, os ácidos graxos de ômega-3 estão presentes em uma quantidade de cerca de 0,1g a cerca de 2g, preferivelmente de cerca de 0,5g a cerca de 1,5g, mais preferivelmente cerca de 1g.

10 Em uma modalidade da presente invenção, o inibidor de absorção de colesterol com base em azetidinona, preferivelmente ezetimibe, pode ser geralmente administrado em uma quantidade de cerca 2mg a 150mg, mais preferivelmente de cerca de 5mg a cerca de 100mg, e mesmo
15 mais preferivelmente de cerca de 10mg a cerca de 50mg.

Em algumas variações da presente invenção, a combinação de um inibidor de absorção de colesterol com base em azetidinona com misturas de ácidos graxos de ômega-
20 3 que incluem ácido eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA) pode ser administrada juntamente com de 1 a 10 dosagens, com o número preferido de dosagens de 1 a 4 vezes ao dia.

25 Em algumas modalidades preferidas, a cápsula de gelatina sólida é utilizada. A fabricação de cápsulas de gelatina macia é geralmente conhecida por aqueles versados

na técnica. Ver por exemplo, Ebert (1978) "Soft Elastic Gelatin Capsule: A Unique Dosage Form" 1(5), que é presentemente incorporada por referência. Em algumas modalidades, os ingredientes ativos na cápsula de gelatina macia são combinadas com um solubilizador. Os solubilizadores incluem tensoativos, solventes hidrofílicos ou hidrofóbicos, óleos ou combinações destes.

Um tipo de solubilizador que pode ser utilizado é uma substância de vitamina E. Este grupo de solubilizadores inclui uma substância que pertence ao grupo das α -, β -, γ -, δ -, ζ_1 -, ζ_2 - e η -tocoferóis, suas "dl e d e l" formas e seus análogos estruturais tais como tocofenóis, os derivados correspondentes, por exemplo, ésteres produzidos com ácidos orgânicos; e misturas destes. Solubilizadores da substância de vitamina E preferida incluem tocoferóis, tocotrienóis e derivados de tocoferol com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido biliar, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mendélico, polietileno glicol succinato e ácido salicílico. Solubilizadores da substância vitamina E incluem alfa-tocoferol, alfa-tocoferol acetato, succinato ácido de alfa-tocoferol, alfa tocofenril polietileno glicol 1000 succinato e misturas destes.

Um outro grupo de solubilizadores são os ésteres de álcool monohídrico de ácidos orgânicos. O álcool monohídrico pode ser, por exemplo, etanol, isopropanol, t-butanol, um álcool graxo, fenol, cresol, álcool benzílico, ou álcool ciclo alquílico. O ácido orgânico pode ser, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido butírico, um ácido graxo de 6-22 átomos de carbono, ácido de ácido biliar, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malônico, ácido succínico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mendélico e ácido salicílico. Solubilizadores preferidos neste grupo incluem trialquil citratos, acetiltriethyl citrato, tributyl citrato, acetilbutyl citrato e misturas destes com triethyl citrato sendo particularmente preferido. Ésteres de ácidos graxos de álcoois inferiores incluem etil oleato, etil linoleato, etil caprilato, etil caprato, isopropil miristato, isopropil palmitato e misturas destes. As lactonas podem também servir como solubilizador. Exemplos incluem ϵ -caprolactona, δ -valerolactona, β -butirolactona, isômeros destes e misturas destes.

O solubilizador pode ser um solvente que contém nitrogênio. Solventes que contém nitrogênio incluem dimetilformamida, dimetilacetamida, N-alquilpirrolidona, N-hidroxiálquilpirrolidona, N-alquilpiperidona, N-alquilcaprolactama e misturas destes em que alquil é um

alquil C₁₋₁₂ de cadeia normal ou ramificada. Solventes que contêm nitrogênio e que são particularmente preferidos incluem N-metil-2-pirrolidona, N-etil-2-pirrolidona ou uma mistura destes.

5

Alternativamente, o solvente que contém nitrogênio pode estar na forma de um polímero tal como a polivinilpirrolidona.

10 Um outro grupo de solubilizantes inclui os fosfolipídeos. Os fosfolipídeos preferidos incluem fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, lecitinas, lisolecitinas, lisofosfatidilcolina, polietileno glicolado de
15 fosfolipídeos/lisolipídeos, lecitinas/lisolecitinas e misturas destes.

Outro grupo preferido de solubilizadores são os glicerol acetatos e ésteres de ácido graxo de glicerol
20 acetilado. Gliceróis acetilados preferidos incluem acetina, diacetina, triacetina e misturas destes, com a triacetina sendo particularmente preferida. Ésteres de ácido graxo de glicerol acetilado preferidos incluem monoglicerídeos acetilados, diglicerídeos acetilados e misturas destes.

25

Em adição, o solubilizador pode ser um éster de ácido graxo de glicerol. O componente de ácido graxo possui cerca

de 6 a 22 átomos de carbono. O éster de ácido graxo de glicerol pode ser um monoglicerídeo, diglicerídeo, um triglicerídeo ou misturas destes. Ésteres de ácido graxo de glicerol incluem monoglicerídeos, diglicerídeos, 5 triglicerídeos de cadeia média com ácidos graxos possuindo de 6 a 12 átomos de carbono e misturas destes. Os ésteres de ácido graxo de glicerol preferidos incluem monoglicerídeos de cadeia média com ácidos graxos que possuem de 6 a 12 átomos de carbono, diglicerídeos de 10 cadeia média com ácidos graxos possuindo de 6 a 12 átomos de carbono e misturas destes.

O solubilizador pode ser um éster de propileno glicol. Ésteres de propileno glicol preferidos incluem propileno 15 carbonato, propileno glicol monoacetato, propileno glicol diacetato, ésteres de ácidos graxos de propileno glicol, ésteres de ácidos graxos de propileno glicol acetilado e misturas destes. Alternativamente, o éster de ácido graxo de propileno glicol pode ser um monoéster de ácido graxo de 20 propileno glicol, diéster de ácido graxo de propileno glicol ou uma mistura destes. O ácido graxo possui de 6 a 22 átomos de carbono. É particularmente preferido que o éster de ácido graxo de propileno glicol seja o propileno glicol monocaprilato (CAPRYOL®). Outros ésteres de 25 propileno glicol preferidos incluem propileno glicol dicaprilato, propileno glicol dicaprilato, propileno glicol dicaprilato/dicaprato e misturas destes.

Um outro grupo de solubilizadores são os ésteres de etileno glicol. Os ésteres de etileno glicol incluem monoetilenoglicol monoacetatos, dietilenoglicol ésteres, 5 polietileno glicol ésteres e misturas destes. Exemplos adicionais incluem, etileno glicol monoacetatos, etileno glicol diacetatos, etileno glicol ácidos graxos e monoésteres, etileno glicol ácidos graxos e diésteres e misturas destes. Alternativamente, o éster de etileno 10 glicol pode ser ácido graxo de polietileno glicol monoésteres, ácidos graxos de polietileno glicol diésteres ou misturas destes. Novamente, o componente de ácido graxo irá conter cerca de 6 a 22 átomos de carbono. São particularmente preferidos os ésteres de etileno glicol que 15 são comercializados sob a marca Labrafil® e Labrasol®.

Ésteres de polioxietileno-sorbitano-ácido graxo (também chamados de polissorbatos), por exemplo, de 4 a 25 porções alquileno, por exemplo, mono ou tri-lauril, 20 palmitil, estearil e oleil ésteres do tipo conhecido e comercialmente disponível sob a marca Tween® são também adequados como tensoativos.

Solventes hidrofílicos que podem ser utilizados 25 incluem um álcool, por exemplo, um álcool miscível em água, por exemplo, etanol absoluto ou glicerol. Outros álcoois incluem glicóis, por exemplo, qualquer glicol obtido a

partir de um óxido tal como óxido de etileno, por exemplo 1,2-propileno glicol. Outros exemplos são polióis, por exemplo, um polialquileno glicol, por exemplo, poli(C₂₋₃)alquileno glicol. Um exemplo típico é um polietileno glicol. Alternativamente, o componente hidrofílico pode preferivelmente compreender um N-alquilpirrolidona, por exemplo N(C₁₋₁₄ alquil)pirrolidona, por exemplo, N-metilpirrolidona, tri(C₁₋₄ alquil)citrato, por exemplo, trietilcitrato, dimetilisosorbato, ácido alcanóico (C₅₋₁₃), por exemplo ácido caprílico ou propileno carbonato.

O solvente hidrofílico pode compreender um componente principal ou isolado, por exemplo, um álcool C₁₋₄ como etanol, ou alternativamente um co-componente, por exemplo, que pode ser selecionado a partir de éteres inferiores parciais ou alcanóis inferiores.

Éteres parciais preferidos são, por exemplo, Transcutol® (que possui a fórmula C₂H₅-[O-(CH₂)₂]₂-OH), Glycofurol® (também conhecido como tetrahidrofurfuril álcool polietileno glicol éter), ou alcanóis inferiores tais como etanol.

O produto de combinação de um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidina e ácidos graxos de ômega-3 concentrados são auxiliados pela solubilidade de um ou mais inibidores de absorção de

colesterol com base em azetidinona em óleos de ácidos graxos de ômega-3. Em algumas modalidades, da presente invenção, uma composição farmacêutica em uma forma de dosagem unitária compreende uma solução essencialmente

5 homogênea compreendendo um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidinona essencialmente dissolvido em um sistema de solvente que compreende ácidos graxos de ômega-3 naturais ou sintéticos ou ésteres farmacêuticamente aceitáveis, derivados, conjugados,

10 precursores ou sais destes, ou misturas destes, em que menos de 10% de um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidinona não é dissolvido no sistema de solvente. O um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidinona são inicialmente

15 dissolvidos em óleo de ácido graxo de ômega-3 para proporcionar uma composição substancialmente homogênea. Preferivelmente, este aspecto da presente invenção não inclui grandes quantidades de solubilizadores para dissolver o um ou mais inibidores de absorção de colesterol

20 com base em azetidinona. Preferivelmente, o um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidinona estão contidos na composição farmacêutica sem o uso de grandes quantidades de solubilizadores (outros que não os ácidos graxos de ômega-3), e é substancialmente

25 dissolvido (i.e., menos de 10% preferivelmente menos de 5% permanecendo não dissolvido no sistema de solvente).

Na modalidade preferida, os um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidinona estão completamente dissolvidos. Nas modalidades preferidas, se estiver completamente presentes, os solubilizadores que não os ácidos graxos de ômega-3 estão presentes em quantidades de 50% ou menos (p/p) com base no peso total do sistema de solvente na forma de dosagem, preferivelmente 40% ou menos, mais preferivelmente 30% ou menos, ainda mais preferivelmente 20% ou menos, ainda mais preferivelmente 10% ou menos e ainda mais preferivelmente 5% ou menos. Em algumas modalidades, o sistema de solvente não contém solubilizadores que não sejam ácidos graxos de ômega-3. Conforme utilizado presentemente, "sistema de solvente" inclui os ácidos graxos de ômega-3, geralmente na forma de um óleo. Em outras modalidades preferidas, a razão em peso de ácidos graxos de ômega-3 em relação a outro solubilizador é de pelo menos 0,5 a 1, mais preferivelmente pelo menos 1 a 1, ainda mais preferivelmente pelo menos de 5 a 1, e sendo ainda mais preferivelmente de 10 a 1.

20

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

quantidade poder de pelo menos 70%, pelo menos 80% ou pelo menos 90%.

As formas de dosagem que incluem essencialmente a
5 solução devem ser estáveis à temperatura ambiente (cerca
de 23°C a 27°C, preferivelmente 25°C) e com 60% de umidade
relativa para um período de pelo menos um mês,
preferivelmente pelo menos seis meses, mais preferivelmente
pelo menos um ano e ainda mais preferivelmente pelo menos
10 dois anos. Por "estável" entende-se que os inibidores de
absorção de colesterol solubilizados e com base em
azetidinona não devem sofrer precipitação da solução em
qualquer grau apreciável, por exemplo, em quantidades de
menos de 10%, preferivelmente menos de 5%.

15

Além disso, as formas de dosagem que incluem
essencialmente uma solução homogênea devem preservar os um
ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em
azetidinona da degradação. Algumas modalidades incluem
20 formas de dosagens unitárias de ácidos graxos de ômega-3 em
que pelo menos 90% da quantidade inicial de um ou mais
inibidores de absorção de colesterol com base em
azetidinona na forma de dosagem em um tempo inicial de
medição (t_0) deveria ser mantido após um mês de
25 armazenamento à temperatura ambiente e 60% de umidade
relativa.

O produto de combinação pode ser produzido por qualquer método conhecido por aqueles versados na técnica, pela combinação de um inibidor de absorção de colesterol com base em azetidinona com ácidos graxos de ômega-3, e
5 opcionalmente com solventes hidrofílicos, tensoativos, outros agentes solubilizantes e/ou outros excipientes.

Outras modalidades da presente invenção são dirigidas para suspensões de um ou mais agentes inibidores de
10 absorção de colesterol com base em azetidinona em ácidos graxos de ômega-3. Em algumas modalidades, as suspensões compreendem partículas sólidas cristalinas, partículas sólidas amorfas, ou misturas destes de um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em
15 azetidinona em ácidos graxos de ômega-3. Outras modalidades incluem composições farmacêuticas que compreendem suspensões de um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidinona em ácidos graxos de
20 ômega-3 onde uma porção do um ou mais inibidor de absorção de colesterol com base em azetidinona é solubilizada nos ácidos graxos de ômega-3 ou em outros componentes da composição. Por exemplo, em algumas modalidades, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica que
25 compreende ácidos graxos de ômega-3 e um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidinona em que 1-15 em peso de um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidinona estão em solução

enquanto que o restante dos um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidinona, estão presentes em suspensão.

5 Em outras modalidades, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo ácidos graxos de ômega-3 e um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidinona, em que pelo menos cerca de 80%, preferivelmente cerca de 85%, mais preferivelmente cerca de 10 90%, ainda mais preferivelmente cerca de 90%, ainda mais preferivelmente cerca de 95%, sendo o mais preferivelmente cerca de 99% dos um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base azetidinona, em peso, presentes como partículas sólidas na suspensão.

15

 Outra modalidade da presente invenção é direcionada para uma cápsula de gelatina macia revestida com um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidinona. Em tal modalidade, pelo menos um revestimento 20 aplicado à porção externa da cápsula gelatinosa macia compreende um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base em azetidinona e um material de revestimento, tal como um material formador de filme e/ou aglutinador, e opcionalmente outros aditivos convencionais tais como 25 lubrificantes, cargas e antiaderentes. Materiais de revestimento preferidos irão incluir antioxidantes, solubilizantes, agentes quelantes, e/ou intensificadores de

absorção. Os tensoativos podem atuar tanto como solubilizadores quanto como intensificadores de absorção.

Os revestimentos podem ser aplicados por qualquer técnica convencional tal como em panela de revestimento, 5 revestimento em leito fluidizado ou revestimento por aspersão. O revestimento pode ser aplicado como uma suspensão como um spray, fuligem ou pó particulado. O revestimento pode ser formulado para liberação imediata, 10 liberação entérica retardada ou liberação sustentada do segundo API de acordo com os métodos bem conhecidos na arte. Técnicas de revestimento convencionais são descritas, por exemplo, em *Remington's Pharmaceutical Sciences* 18ª Ed. (1990), presentemente incorporadas por referência.

15

Um revestimento de liberação imediata é comumente utilizado para melhorar a elegância do produto bem como uma barreira para umidade, e para mascarar do odor e sabor. Uma rápida quebra do filme no meio gástrico é importante, 20 levando a uma desintegração e dissolução. Eudragit RD100 (Rohm) é um exemplo de tal revestimento. É uma combinação de copolímero metacrílico catiônico insolúvel em água com um éter de celulose solúvel em água. Na forma de pó, é prontamente dispersável em uma suspensão de fácil 25 aspersão que seca e deixa um filme suave. Tal filme se desintegra rapidamente em um meio aquoso a uma taxa que é independente do pH e da espessura do filme.

Uma camada de revestimento protetor (i.e., um revestimento de vedação) pode ser aplicado, se desejado, por técnicas convencionais de revestimento tal como panela de revestimento ou revestimento em leito fluidizado utilizando soluções de polímeros em água ou solventes orgânicos adequados ou pelo uso de dispersões aquosas de polímeros. Materiais adequados para a camada de proteção incluem derivados de celulose, tais como hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona/copolímero de acetato de vinila, etil celulose, dispersões aquosas e similares. A camada protetora de revestimento pode incluir antioxidantes, agentes quelantes, corantes e colorantes.

A camada de revestimento entérico pode ser aplicada a núcleos com ou sem revestimento de vedação por técnicas convencionais de revestimento, tal como panela de revestimento ou revestimento em leito fluidizado utilizando soluções de polímeros em água ou solventes orgânicos adequados ou pelo uso de dispersões aquosas de polímeros. Todos os polímeros sensíveis ao pH comercialmente disponíveis estão incluídos. O princípio ativo farmacêutico não é liberado no meio ácido estomacal de aproximadamente pH 4,5, mas não está limitado a este valor. O princípio ativo farmacêutico deveria se tornar disponível quando a

camada sensível ao pH for dissolvida em pH maior; após um certo tempo de defasagem; ou após a unidade passar através do estômago. O tempo de defasagem preferido está na faixa de 2 a 6h.

5

Os polímeros entéricos incluem ftalato acetato de celulose, acetato trimetilato de celulose, hidroxipropilmetil celulose ftalato, polivinil acetato ftalato, carboximetilcelulose, ésteres metílicos de ácido metacrílico copolimerizado/ácido metacrílico, tal como por exemplo, materiais conhecidos como Eudragit L12.5, L100 ou Eudragit S12.5 ou compostos similares utilizados para obter revestimentos entéricos. Dispersões poliméricas coloidais ou re-dispersões podem também ser aplicadas, por exemplo, Eudragit L30D-55, Eudragit L100-55, Eudragit S100, Eudragit preparação 411D (Rohm Pharma); Aquateric, Aquacoat CPD 30D (FMC); Kollicoat Mãe 30D e 30DP (BASF); EASTACRYL 30D (Eastman Chemical).

20

Um revestimento de filme de liberação sustentada pode incluir um material insolúvel em água, tal como cera ou uma substância similar à cera, álcoois graxos, laca, proteína de milho (zeínas), óleos vegetais hidrogenados, celuloses insolúveis em água, polímeros de ácido acrílico e/ou metacrílico e qualquer outros sólidos lentamente digeridos ou dispersados conhecidos na arte. O solvente para o material de revestimento hidrofóbico pode ser um orgânico

25

ou aquoso. Preferivelmente, o polímero hidrofóbico é selecionado a partir de (1) um polímero celulósico acrílico; ou (2) um polímero acrílico; ou (3) misturas destes. Em outras modalidades preferidas da presente
5 invenção, o material hidrofóbico compreende o revestimento de liberação controlada que é um polímero acrílico. Qualquer polímero acrílico que seja farmacologicamente aceitável pode ser utilizado para os fins da presente invenção. Os polímeros acrílicos podem ser catiônicos,
10 aniônicos ou não iônicos e podem ser acrilatos, metacrilatos, formados de ácido metacrílico ou ésteres de ácido metacrílico. Exemplos de polímeros adequados incluem, mas não se limitam ao ácido acrílico e copolímeros do ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros
15 de metacrilato de metila, etoxietil metacrilatos, cianoetilmetacrilatos, metil metacrilato, copolímeros, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metil metacrilato, copolímeros de metil metacrilato, copolímeros de metil metacrilato, copolímeros de ácido metacrílico, copolímero de ácido metacrílico,
20 aminoalquil metacrilato copolímero, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metil metacrilato, ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), copolímero de ácido metacrílico e alquilamina, copolímero de poli(metil metacrilato), polacrilamida, copolímero de aminoalquil metacrilato, anidrido de ácido poli(metacrílico), e
25 copolímeros de glicidil metacrilato.

Um revestimento de barreira pode ser incluído entre um revestimento externo e a camada de gelatina macia. O revestimento de barreira pode ser compreendido por um revestimento entérico de liberação defasada (conforme
5 acima) ou uma camada de barreira (não funcional), que serve como uma camada protetora para evitar a lixiviação da camada na parte externa do componente API, ou vice-versa.

Em uma outra modalidade da invenção, um inibidor de
10 absorção de colesterol com base em azetidinona, preferivelmente ezetimibe, com misturas de ácidos graxos de ômega-3 são espalhadas nas primeira e segunda porções, com uma porção disposta em um revestimento e uma segunda porção disposta na cápsula da gelatina macia. A forma de dosagem é
15 proporcionada com um tempo de defasagem entre a administração da primeira porção e a administração da segunda porção, por exemplo, por meio de um revestimento entérico proporcionado como uma primeira barreira. Em
20 outras modalidades, há uma liberação imediata da primeira porção, seguida de uma liberação defasada ou sustentada da segunda porção. Em outras modalidades, há uma liberação defasada da primeira porção, seguida por um bolo da segunda porção.

25 Enquanto a tecnologia de revestimento for utilizada extensivamente na indústria farmacêutica, por exemplo, para a aplicação de revestimentos funcionais ou não funcionais

em formas de dosagem unitárias, e para a deposição de APIs em pérolas de açúcar, há diversos desafios que podem ser encontrados durante o revestimento das cápsulas de gelatina macia. Estes desafios são frequentemente atribuídos às

5 propriedades da gelatina e à forma de dosagem. As cápsulas de gelatina macia geralmente contêm um medicamento dissolvido ou disperso em óleos ou líquidos hidrofílicos (líquido de enchimento). A flexibilidade inerente da cápsula de gelatina macia é devido à presença de

10 plastificantes e umidade residual na cápsula. Então, a cápsula de gelatina macia é um sistema mais dinâmico do que os tabletes convencionais ou as cápsulas de gelatina dura. A umidade atmosférica pode permear para o interior da cápsula ou para dentro do líquido de enchimento. O fármaco

15 ou o líquido de enchimento pode migrar para dentro da cápsula enquanto que o plastificante ou a gelatina da água residual pode potencialmente migrar para dentro do líquido de enchimento. Componentes voláteis nas cápsulas de gelatina macia podem escapar para a atmosfera.

20

Conforme notado acima, os revestimentos poliméricos são geralmente aplicados como soluções de base aquosa, soluções de base orgânica ou dispersões, em que as gotas que contêm os polímeros são atomizadas com ar e aspergidas

25 para dentro do substrato. O calor pode ser adicionado ao equipamento de revestimento para facilitar a evaporação do solvente e a formação do filme. No caso das cápsulas de

gelatina macia, os parâmetros de processamento da taxa de
aspersão e a temperatura do leite deve ser controlada. Dado
a gelatina ser solúvel em água, a aspersão de um material
polimérico com base aquosa a uma alta taxa poderia levar a
5 uma solubilização da gelatina e à aglomeração da cápsula.
Uma alta temperatura de leite pode resultar na evaporação
da água residual na cápsula, fazendo com que a cápsula se
fragmente. Portanto, a presente invenção compreende um
método de revestimento de cápsulas de gelatina macia em que
10 estas conseqüências são evitadas.

Além disso, a deposição de uma pequena dose de um ou
mais inibidores de absorção de colesterol com base em
azetidinona na superfície das cápsulas de gelatina macia
15 com alto grau de precisão poderia ser afetada por vários
fatores. A precisão da deposição necessita ser demonstrada
pela avaliação da uniformidade do revestimento que inclui a
variação de massa das cápsulas revestidas e a variância do
teor de um ou mais inibidores de absorção de colesterol com
20 base azetidinona.

A presente invenção proporciona um método para
revestimento de cápsula de gelatina macia compreendendo
misturas de ácidos graxos de ômega-3, com um revestimento
25 compreendendo um material de revestimento e um ou mais
inibidores de absorção de colesterol com base azetidinona,
o método compreende o controle da temperatura durante o

processo de revestimento para produzir uma cápsula de gelatina macia revestida física e quimicamente estável.

Em outras modalidades, o revestimento da presente invenção pode também ser aplicado a uma cápsula de gelatina dura ou tablete. A cápsula de gelatina dura pode conter, em vez de um líquido, um pó, pérolas ou microtabletes (por exemplo, um sistema similar ao descrito no documento de patente US 5.681.588 presentemente incorporado como referênci

5
10

Ainda em outras modalidades, a presente invenção inclui uma unidade de dosagem de um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base azetidínona e ácidos graxos de ômega-3 em que pelo menos 90% da quantidade inicial dos um ou mais inibidores de absorção de colesterol com base azetidínona na forma de dosagem e um tempo de medição inicial (t_0) deva ser mantido após um mês de armazenamento à temperatura ambiente e com uma umidade relativa de 60%.

15
20

Em algumas modalidades, a combinação da presente invenção irá permitir uma eficácia melhorada de cada ingrediente ativo, com ou com ambas administradas conforme dosagem de força máxima convencional, conforme comparado às formulações da arte anterior. Em outras modalidades, as formulações da presente invenção podem permitir dosagens menores de um inibidor de absorção de colesterol com base

25

azetidinona e/ou ácidos graxos de ômega-3, conforme comparado às formulações na arte anterior, enquanto ainda mantêm ou mesmo melhora a eficácia de cada ingrediente ativo.

5

A presente combinação de um inibidor de absorção de colesterol com base azetidinona com misturas de ácidos graxos de ômega-3 que incluem ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA) pode permitir uma maior eficácia do que a esperada combinada ou efeito aditivo de dois fármacos em separado. Então, o tratamento combinado de dois ingredientes ativos separadamente ou através da nova combinação de produto da presente invenção, pode causar um aumento inesperado no efeito dos ingredientes ativos que permitem uma eficácia melhorada com dosagens reduzidas com padrões de dosagem ou com a eficácia mantida com dosagens reduzidas dos dois ingredientes ativos. É bem aceito na prática que uma biodisponibilidade melhorada ou eficácia de um fármaco ou outro ingrediente ativo permite uma redução apropriada da quantidade de dosagem diária. Quaisquer efeitos secundários indesejáveis podem também ser reduzidos como um resultado da redução da quantidade de dosagem e da redução dos excipientes (por exemplo, tensoativos).

25

A utilização de uma administração única de uma combinação de um inibidor de absorção de colesterol com

base azetidinona com misturas de ácidos graxos de ômega-3 que incluem os ácidos eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaeónico (DHA) supera as limitações da técnica anterior melhorando a eficácia de inibidores de absorção de colesterol com base azetidinona com mistura de ácidos graxos de ômega-3 que incluem os ácidos eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaeónico (DHA), e podem permitir um tratamento com uma eficácia melhorada e poucos excipientes do que na técnica anterior.

10

Todas as referências citadas são incorporadas como referência em seu inteiro teor.

REIVINDICAÇÕES



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

5

a. uma forma de dosagem unitária compreendendo ácidos graxos de ômega-3 naturais ou sintéticos ou ésteres, derivados, conjugados, precursores ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, ou misturas dos mesmos, e opcionalmente um solubilizante;

10

b. um ou mais revestimentos externos na forma de dosagem unitária, em que pelo menos um revestimento externo compreende um ou mais inibidores de absorção de colesterol à base de azetidinona;

15

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

20

d. opcionalmente um revestimento selante na forma de dosagem unitária.

25

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o um ou mais revestimentos externos são formulados para liberação imediata, liberação retardada/entérica ou liberação

prolongada do um ou mais inibidores de absorção de colesterol à base de azetidinona.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5 1, caracterizada pelo fato de que o um ou mais revestimentos de barreira são formulados para liberação retardada/entérica dos ácidos graxos de ômega-3 naturais ou sintéticos ou ésteres, derivados, conjugados, precursores ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, ou 10 misturas dos mesmos, ou como uma camada protetora não-funcional.

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem 15 unitária é uma cápsula de gelatina mole, uma cápsula de gelatina dura ou um tablete.

5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o um ou mais inibidores 20 de absorção de colesterol à base de azetidinona são ezetimibe.

6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que os ácidos graxos de 25 ômega-3 contêm pelo menos cerca de DHA e EPA 70%.

7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende cerca de 0,1g a cerca de 10g de ácidos graxos de ômega-3 ou ésteres,

derivados, conjugados, precursores ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, ou misturas dos mesmos.

- 5 8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende cerca de 2mg a cerca de 150mg de um ou mais inibidores de absorção de colesterol à base de azetidinona.
- 10 9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um revestimento externo compreendendo um ou mais inibidores de absorção de colesterol à base de azetidinona é pulverizado na forma de dosagem unitária, enquanto que controla-se a taxa de deposição do revestimento e controla-se a temperatura durante o processo de revestimento, para produzir uma forma de dosagem unitária revestida e física e quimicamente estável.
- 15 10. Composição farmacêutica na forma de dosagem unitária, caracterizada pelo fato de que compreende uma suspensão heterogênea ou uma solução essencialmente homogênea de um ou mais inibidores de absorção de colesterol à base de azetidinona, em um sistema solvente compreendendo ácidos graxos de ômega-3 naturais ou sintéticos ou ésteres, derivados, conjugados, precursores ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, ou misturas dos mesmos.
- 20 25

11. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que os ácidos graxos de ômega-3 contêm pelo menos cerca de DHA e EPA 70%.

5 12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica compreende a suspensão heterogênea.

10 13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que pelo menos cerca de 80% de um ou mais inibidores de absorção de colesterol à base de azetidinona estão presentes como partículas sólidas na suspensão.

15 14. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica compreende a solução essencialmente homogênea.

20 15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que menos do que cerca de 10% de um ou mais inibidores de absorção de colesterol à base de azetidinona encontra-se não-dissolvido no sistema solvente.

25 16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que o sistema solvente compreende ainda pelo menos um solubilizante na quantidade de 50% p/p ou menos, baseado no peso total do sistema solvente.

17. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que não mais que 10% de um ou mais inibidores de absorção de colesterol à base de azetidinona dissolvidos precipita na solução essencialmente homogênea, quando a composição farmacêutica é armazenada a temperatura ambiente e 60% de humidade relativa, durante um período de pelo menos um mês.
- 10 18. Método de tratamento de um indivíduo apresentando uma ou mais condições selecionadas do grupo consistindo de dislipidemia ou condições relacionadas, doença renal, hipercolesterolemia, hipertensão, colesterol total elevado (C total), colesterol de lipoproteína de baixa densidade elevado (C LDL), apolipoproteína elevada (Apo B),
15 colesterol de lipoproteína de alta densidade baixo (C HDL), sitosterol elevado, campesterol elevado, sitosterolemia, tumores malignos ou benignos associados ao colesterol, doença coronariana, doença vascular e desordens, eventos
20 e/ou sintomas relacionados, hipertrigliceridemia, doença aterosclerótica e condições relacionadas, de pacientes em necessidade de prevenção ou redução de eventos cardiovasculares e vasculares, e redução de níveis de triglicérides, resistência à insulina, níveis de glicose
25 em jejum e níveis de glicose após as refeições, caracterizado pelo fato de que compreende a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um ou mais inibidores de absorção de colesterol à base de azetidinona e ácidos graxos de ômega-3 naturais ou sintéticos ou

ésteres, derivados, conjugados, precursores ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, ou misturas dos mesmos.

- 5 19. Método de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o indivíduo apresenta dislipidemia misturada, hiperlipidemia combinada ou não-HDL-C alto.

RESUMO

**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO INIBIDORES DE
ABSORÇÃO DE COLESTEROL À BASE DE AZETIDINONA E ÁCIDOS
GRAXOS DE ÔMEGA-3 E MÉTODOS DE TRATAMENTO UTILIZANDO AS
5 MESMAS**

A presente invenção refere-se a combinações de um ou
mais inibidores de absorção de colesterol à base de
azetidinona com misturas de ácidos graxos de ômega-3,
10 métodos de administração das referidas combinações e
dosagens unitárias das mesmas.