



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

(21) **PI0614417-9 A2**

(22) Data de Depósito: 28/07/2006
(43) Data da Publicação: 29/03/2011
(RPI 2099)



(51) *Int.Cl.:*
A01N 37/00
A61K 31/20

(54) Título: **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
COMPREENDENDO BLOQUEADORES DE CANAIS
DE CÁLCIO DE DIHIDROPIRIDINA E ÁCIDOS
GRAXOS DE ÔMEGA-3 E MÉTODOS DE
TRATAMENTO UTILIZANDO AS MESMAS**

(30) Prioridade Unionista: 28/07/2005 US 60/703,002

(73) Titular(es): RELIANT PHARMACEUTICALS, INC.

(72) Inventor(es): George Bobotas, Roelof M. L. Rongen

(74) Procurador(es): Claudia Christina Schulz

(86) Pedido Internacional: PCT US2006029217 de 28/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/016256 de 08/02/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
COMPREENDENDO BLOQUEADORES DE CANAIS DE CÁLCIO DE
DIHIDROPIRIDINA E ÁCIDOS GRAXOS DE ÔMEGA-3 E MÉTODOS
DE TRATAMENTO UTILIZANDO AS MESMAS A presente invenção
refere-se a combinações de um ou mais bloqueadores de canais de
cálcio de dihidropiridina com misturas de ácidos graxos de ômega-3,
métodos de administração das referidas combinações e dosagens
unitárias das mesmas.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO BLOQUEADORES DE CANAIS DE CÁLCIO DE DIHIDROPIRIDINA E ÁCIDOS GRAXOS DE ÔMEGA-3 E MÉTODOS DE TRATAMENTO UTILIZANDO AS MESMAS

5 O presente documento refere-se a um pedido de patente não provisório de um pedido de patente provisório de No. 60/703.002, depositado em 28 de julho de 2005. A descrição do pedido de patente anterior é aqui incorporada por referência na sua totalidade.

10

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um método utilizando uma dosagem de administração única ou unitária de uma
15 combinação de um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina e misturas de ácidos graxos de ômega-3, que incluem ácido eicosapentanóico (EPA) e ácido docosaexanóico (DHA), de preferência, ácidos graxos de ômega-3 Omacor®, para o tratamento de pacientes com
20 quaisquer dos seguintes: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipertensão, angina, doenças coronariana e do coração (CHD), doença vascular, doença aterosclerótica e condições relacionadas, de prevenção ou redução de eventos cardiovasculares e vasculares, e da
25 redução da resistência à insulina, dos níveis de glicose em jejum e dos níveis de glicose após as refeições. A presente invenção também se refere a um produto combinado de administração única de um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina e misturas de ácidos graxos de

ômega-3, que incluem ácido eicosapentanóico (EPA) e ácido docosaexanóico (DHA), de preferência, ácidos graxos de ômega-3 Omacor®.

5 FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Em seres humanos, o colesterol e os triglicerídios são parte de complexos de lipoproteína na corrente sanguínea, e podem ser separados por ultracentrifugação em frações de lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de densidade intermediária (IDL), lipoproteína de alta densidade (LDL) e lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL). O colesterol e os triglicerídios são sintetizados no fígado, incorporados na VLDL e liberados para o plasma. Os altos níveis de colesterol total (C total), LDL-C e apolipoproteína B (um complexo de membrana para LDL-C) e o seu complexo de transporte, apolipoproteína A, que são associados com o desenvolvimento de aterosclerose. Além disso, a morbidez e a mortalidade cardiovasculares em seres humanos podem variar diretamente com o nível de C total e LDL-C e inversamente com o nível de HDL-C.

Os bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina (DHP) são amplamente usados no tratamento terapêutico de hipertensão, angina, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia, aterosclerose e distúrbios vasculares cerebrais e periféricos.

As formas de bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina incluem Bay K 8644, amlodipina, felodipina, lacidipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina e isradipina.

5

A isradipina se liga aos canais de cálcio, com altas afinidade e especificidade, e inibe o fluxo de cálcio para os músculos cardíacos e lisos. Uma forma de isradipina é vendido com o nome comercial DynaCirc®. DynaCirc® é
10 disponível para administração oral em cápsulas contendo, por exemplo, 2,5 mg a 5 mg de isradipina. Outra forma de isradipina é vendida com o nome comercial DynaCirc CR®. O DynaCirc CR® é disponível para administração oral como um
15 tablete de liberação controlada contendo, por exemplo, 5 a 10 mg de isradipina.

Os óleos marinhos, também comumente referidos como óleos de peixe, são uma fonte segura de dois ácidos graxos de ômega-3, ácido eicosapentanóico (EPA) e ácido
20 docosaexanóico (DHA), que foram verificados como sendo reguladores do metabolismo de lipídios. Os ácidos graxos de ômega-3 foram verificados como tendo efeitos benéficos nos fatores de risco para doenças cardiovasculares e um efeito especialmente bom em hipertensão branda,
25 hipertrigliceridemia e na atividade do complexo de fosfolipídio VII do fator de coagulação. Os ácidos graxos de ômega-3 baixam o colesterol LDL de soro, aumentam o colesterol HDL de soro, baixam os triglicerídios de soro, baixam as pressões sanguíneas sistólica e diastólica e a

taxa de pulsação, e baixam a atividade do complexo de fosfolipídio VII de coagulação de sangue. Além disso, os ácidos graxos de ômega-3 parecem ser bem tolerados, sem originar quaisquer efeitos colaterais graves.

5

Uma forma de ácido graxo de ômega-3 é um concentrado de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa de ômega-3, de óleo de peixe contendo DHA e EPA, e é vendida com o nome comercial Omacor®. Essa forma de ácido graxo de ômega-3 é descrita, por exemplo, nas patentes U.S. 5.502.077, 5.656.667 e 5.698.594, todas aqui incorporadas integralmente por referência.

10

Finkel et al. mostraram que o bloqueador de canal de cálcio de dihidropiridina Bay K 8644 é um inótropro positivo dependente da concentração, isto é, aumenta a força de contração do coração, aumentando, desse modo, o débito cardíaco. Ao contrário, o EPA e o ácido graxo de ômega-3, ácido araquidônico, são inótropos negativos dependentes da concentração. Finkel et al. mostraram também que a combinação de ácido araquidônico e EPA resulta em um inótropro negativo dependente da concentração. No entanto, a combinação de Bay K 8644 e EPA resulta em um inótropro positivo dependente da concentração. Finkel et al., J. of Cardiovascular Pharmacol., 20: 563 - 571 (1992).

20

25

Hellac et al. também registraram que os ácidos graxos de ômega-3, EPA e DHA também impedem a toxicidade de altas concentrações de glicosídeo de ouabaína cardíaco. De modo

similar, os aumentos no influxo de cálcio e na contratura das células, provocados pelo bloqueador de canal de cálcio de dihidropiridina Bay K 8644, podem ser impedidos pela adição de EPA e DHA. O efeito preventivo dos ácidos graxos de ômega-3 é associado com a capacidade de reduzir a taxa de influxo de cálcio, o que impede a ocorrência de altos níveis de cálcio livre citosólico. Ao contrário, o bloqueador de canal de cálcio de dihidropiridina nitrendipina inibe o cálcio livre citosólico e interrompe, completamente, as contrações celulares devido às quantidades insuficientes de cálcio entrando nas células. A adição de EPA e DHA com a nitrendipina pode impedir esse efeito inibitório nas células. Desse modo, a adição de EPA e DHA pode reduzir o influxo de cálcio, quando cálcio demais está entrando nas células, por exemplo, por exemplo, com ouabaina ou Bay K 8644. Mas, os EPA e DHA também abrem os canais de cálcio, quando cálcio insuficiente está entrando nas células, por exemplo, com nitrendipina. Hallaq et al., "Proc. Natl. Acad. Sci. Pharmacology", 89: 1760 - 1764 (1992); Hallaq et al., "Fish Oil Vasc. Dis.", 85 - 88 (1992).

Pepe et al. mostram que o bloqueador de canal de cálcio de dihidropiridina, nitrendipina, reduziu a corrente do canal de Ca^{2+} do tipo L de pico, o Ca^{2+} , e a contração celular. Ao contrário, o bloqueador de canal de cálcio de dihidropiridina Bay K 8644 aumenta significativamente a corrente do canal de Ca^{2+} do tipo L de pico, o Ca^{2+} , e a contração celular. Quando as células foram expostas a DHA

simultaneamente com Bay K 8644 ou nitrendipina, os efeitos do bloqueador de canal de cálcio de dihidropiridina foram inibidos. Pepe et al. concluíram que o DHA se liga especificamente aos canais de Ca^{2+} nos, ou próximos dos, 5 sítios de ligação de dihidropiridina e interfere com a modulação da corrente do canal de Ca^{2+} . Pepe et al., Proc. Natl. Acad. Sci. Physiology, 91: 8832 - 836 (1994).

10 O pedido de patente internacional PCT/IE99/00031 descreve uma composição farmacêutica pré-concentrada auto-emulsificante, capaz de formar uma microemulsão ou emulsão de óleo em água, por diluição com uma solução aquosa. A composição reivindicada contém: uma proporção terapeuticamente efetiva de um agente terapêutico pouco 15 solúvel em água; uma proporção farmacêuticamente efetiva de um componente óleo de baixo HLB; e um sistema tensoativo consistindo de pelo menos um tensoativo tendo um HLB de cerca de 10 a 20. O agente terapêutico pode incluir ciclosporina, nifedipina ou indometacina, e o componente 20 óleo de baixo HLB pode incluir EPA ou DHA.

A publicação do pedido de patente U.S. 2006/0034815, que é aqui integralmente incorporada por referência, descreve uma composição farmacêutica compreendendo um óleo 25 ômega-3 e um ou mais sais de estatina, em que pelo menos 60 por cento em peso da estatina estão presentes como partículas sólidas em uma suspensão heterogênea. Em outra concretização, a publicação proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um ômega-3 e um ou mais sais de

uma estatina, em que até 15 por cento em peso da estatina estão em solução, enquanto que a proporção de estatina remanescente está presente em uma suspensão heterogênea.

5 No entanto, a técnica anterior não descreve o tratamento combinado com um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina e ácidos graxos de ômega-3, de preferência, ácidos graxos de ômega-3 Omacor[®], como descrito na presente invenção. Além disso, a técnica
10 anterior não descreve uma dosagem de administração única ou unitária de uma combinação de um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina e ácidos graxos de ômega-3, de preferência ácidos graxos de ômega-3 Omacor[®], que propicia um tratamento farmacêutico original e mais
15 eficiente para hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipertensão, angina, doença vascular, doença aterosclerótica e condições relacionadas, a prevenção ou redução de eventos cardiovasculares e vasculares, e a redução de resistência a insulina, dos níveis de glicose em
20 jejum e dos níveis de glicose após as refeições.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

25 Há uma necessidade insatisfeita na técnica para um produto combinado de um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina e ácidos graxos de ômega-3. Em particular, há uma necessidade insatisfeita na técnica para um produto combinado, que proporcione uma administração única de ácidos graxos de ômega-3 (por exemplo, os ácidos

de ômega-3 Omacor®) e um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina, por exemplo, em uma dosagem unitária para proporcionar propriedades terapêuticas específicas.

5

Há também uma necessidade insatisfeita na técnica para um método de administração de um produto de administração única ou de dosagem unitária. Além do mais, há uma necessidade insatisfeita na técnica para um produto de administração única ou de dosagem unitária com um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina e ácidos graxos de ômega-3 (por exemplo, os ácidos ômega-3 Omacor®), no qual o um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina são combinados com os ácidos graxos de ômega-3, para proporcionar propriedades terapêuticas específicas.

A presente invenção satisfaz as necessidades insatisfeitas da técnica, bem como outras, proporcionando uma co-administração ou uma administração de uma dosagem única de um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina e ácidos graxos de ômega-3, que pode proporcionar um tratamento farmacêutico efetivo de qualquer um dos seguintes: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipertensão, angina, insuficiência cardíaca, doença vascular, doença aterosclerótica e condições relacionadas, prevenção ou redução de eventos cardiovasculares e vasculares, e redução dos níveis de colesterol e triglicerídios, da resistência à insulina, dos

níveis de glicose em jejum e dos níveis de glicose após as refeições.

Algumas concretizações da presente invenção
5 proporcionam um método de utilização de uma combinação de
um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de
dihidropiridina e ácidos graxos de ômega-3, no tratamento
de qualquer um dos seguintes: hipertrigliceridemia,
hipercolesterolemia, hipertensão, angina, insuficiência
10 cardíaca, doença vascular, doença aterosclerótica e
condições relacionadas, prevenção ou redução de eventos
cardiovasculares e vasculares, e redução dos níveis de
colesterol e triglicerídios, da resistência à insulina, dos
níveis de glicose em jejum e dos níveis de glicose após as
15 refeições.

Outras concretizações da presente invenção são
dirigidas a um produto combinado, por exemplo, uma dosagem
unitária, compreendendo um ou mais bloqueadores de canais
20 de cálcio de dihidropiridina e ácidos graxos de ômega-3. Em
um aspecto da concretização, o produto combinado é usado no
tratamento de qualquer um dos seguintes:
hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipertensão,
angina, insuficiência cardíaca, doença vascular, doença
25 aterosclerótica e condições relacionadas, prevenção ou
redução de eventos cardiovasculares e vasculares, e redução
dos níveis de colesterol e triglicerídios, da resistência à
insulina, dos níveis de glicose em jejum e dos níveis de
glicose após as refeições.

Mais outras concretizações da presente invenção são métodos para o tratamento de qualquer um dos seguintes: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipertensão, angina, insuficiência cardíaca, doença vascular, doença aterosclerótica e condições relacionadas, prevenção ou redução de eventos cardiovasculares e vasculares, e redução dos níveis de colesterol e triglicerídios, da resistência à insulina, dos níveis de glicose em jejum e dos níveis de glicose após as refeições, compreendendo uma administração combinada de um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina e ácidos graxos de ômega-3, particularmente, o produto específico, ácidos ômega-3 Omacor®.

Em algumas concretizações da presente invenção, o bloqueador de canal de cálcio de dihidropiridina inclui Bay K 8644, amlodipina (por exemplo, Norvasc®), felodipina (por exemplo, Plendil®), lacidipina (por exemplo, Lacipil®), lercanidipina (por exemplo, Zanidip®), nicardipina (por exemplo, Cardene®), nifedipina (por exemplo, Adalat®, Procardia®), nimodipina (por exemplo, Nimotop®), nisodipina (por exemplo, Sular®), nitrendipina e isradipina (por exemplo, DynaCirc®).

Nas concretizações preferidas, os bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina é isradipina.

Outros aspectos e vantagens da presente invenção vão ficar evidentes para aqueles versados na técnica, por exame do que é apresentado a seguir ou por aprendizagem pela prática da invenção.

5

DESCRIÇÃO DAS CONCRETIZAÇÕES PREFERIDAS

A presente invenção é dirigida à utilização de um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina e

10 ácidos graxos de ômega-3, de preferência, ácidos graxos de ômega-3 Omacor®, para o tratamento de qualquer um dos seguintes: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipertensão, angina, insuficiência cardíaca, doença vascular, doença aterosclerótica e condições relacionadas,

15 prevenção ou redução de eventos cardiovasculares e vasculares, e redução dos níveis de colesterol e triglicerídeos, da resistência à insulina, dos níveis de glicose em jejum e dos níveis de glicose após as refeições, e a um produto combinado ou de dosagem unitária, que

20 compreende um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina e um ou mais ácidos graxos de ômega-3.

Em algumas concretizações, essa invenção proporciona um novo produto combinado para o tratamento de qualquer um

25 dos seguintes: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipertensão, angina, insuficiência cardíaca, doença vascular, doença aterosclerótica e condições relacionadas, prevenção ou redução de eventos cardiovasculares e vasculares, e redução dos níveis de colesterol e

triglicerídios, da resistência à insulina, dos níveis de glicose em jejum e dos níveis de glicose após as refeições, compreendendo a administração do produto combinado a um paciente. Em uma concretização preferida, a administração

5 compreende ácidos graxos de ômega-3, de preferência, na forma de ácidos de ômega-3 Omacor[®], e um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina, em que os ácidos de ômega-3 Omacor[®] são administrados à parte da administração do um ou mais bloqueadores de canais de

10 cálcio de dihidropiridina.

Em outras concretizações preferidas, a administração compreende ácidos graxos de ômega-3, de preferência, na forma de ácidos de ômega-3 Omacor[®], e um ou mais

15 bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina, em que os ácidos de ômega-3 Omacor[®] são administrados à parte da administração do um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina. Por exemplo, a isradipina pode ser administrada uma vez por semana (por exemplo, por um

20 emplastro de isradipina) com admissão diária de ácidos graxos de ômega-3 (por exemplo, cápsulas de Omacor[®]). Uma pessoa versada na técnica com o benefício da presente descrição vai entender que a dosagem precisa e o programa para administração dos ácidos graxos de ômega-3 e o um ou

25 mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina vão variar, dependendo de vários fatores, tais como, por exemplo, a rota de administração e a gravidade das condições.

A presente invenção pode incorporar bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina conhecidos agora ou no futuro, em uma quantidade reconhecida genericamente como segura. Por exemplo, os bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina incluem Bay K 8644, amlodipina, felodipina, lacidipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina e isradipina. Em uma concretização preferida, o bloqueador de canal de cálcio de dihidropiridina é isradipina.

10

Os produtos combinados dessa invenção envolvendo cada bloqueador de canal de cálcio de dihidropiridina ou uma pluralidade de bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina são distintos. Em algumas concretizações, mais de um bloqueador de canal de cálcio de dihidropiridina são combinados com quantidades de ácidos graxos de ômega-3.

Como aqui usado, o termo "ácidos graxos de ômega-3" inclui ácidos graxos de ômega-3 naturais ou sintéticos, ou ésteres, derivados, conjugados (consultar, por exemplo, Zaloga et al., pedido de patente U.S. 2004/0254357, e patente U.S. 6.245.811, ambas aqui inteiramente incorporadas por referência), seus sais ou precursores, e suas misturas. Os exemplos de óleos de ácidos graxos de ômega-3 incluem, mas não são limitados a, ácidos graxos de cadeia longa, poliinsaturados de ômega-3 (EPA), ácido docosaexanóico (DHA), e ácido α -linolênico; ésteres de ácidos graxos de ômega-3 com glicerol, tais como mono-, di- e triglicerídios; e ésteres dos ácidos graxos de ômega-3 e um álcool primário, secundário ou terciário, tais como

ésteres metílicos de ácidos graxos e ésteres etílicos de ácidos graxos. Os óleos de ácidos graxos de ômega-3 são os ácidos graxos de cadeia longa, tais como EPA ou DHA, os seus triglicerídios, os seus ésteres etílicos e suas misturas. Os ácidos graxos de ômega-3, ou os seus ésteres, derivados, conjugados, precursores, sais e suas misturas, podem ser usados na forma pura ou como um componente de um óleo, tal como óleo de peixe, de preferência, concentrados de óleo de peixe altamente purificado. Os exemplos comerciais de ácidos graxos de ômega-3, adequados para uso na invenção, incluem Incromea F2250, F2628, E2251, F2573, TG2162, TG2779, TG2928, TG3525 e E5015 (Croda International PLC, Yorkshire, Inglaterra) e EPAX600FA, EPAX5000TG, EPAX4510TG, EPAX2050TG, K85TG, K85EE, K80EE e EPAX7010EE (Pronova Biocare a.s, 1327 Lysaker, Noruega).

As formas preferidas de ácidos graxos de ômega-3 são relacionadas nas patentes U.S. 5.502.077, 5.656.667 e 5.698.694, que são aqui inteiramente incorporadas por referência.

Outra composição preferida inclui ácidos graxos de ômega-3, presentes em uma concentração de pelo menos 40% em peso, de preferência, pelo menos 50% em peso, particularmente, pelo menos 60% em peso, mais particularmente, pelo menos 70% em peso, especialmente, pelo menos 80% em peso, ou mesmo pelo menos 90% em peso. De preferência, os ácidos graxos de ômega-3 compreendem pelo menos 50% em peso de EPA e DHA, particularmente, pelo menos

60% em peso, mais particularmente, pelo menos 70% em peso, especialmente, pelo menos 80% em peso, tal como cerca de 84% em peso. De preferência, os ácidos graxos de ômega-3 compreendem cerca de 50 a cerca de 100% em peso de EPA e
5 DHA, particularmente, cerca de 25 a cerca de 75% em peso, mais particularmente, cerca de 40 a cerca de 55% em peso, e, especialmente, cerca de 46% em peso de EPA. De preferência, os ácidos graxos de ômega-3 compreendem cerca de 5 a cerca de 100% em peso, particularmente, cerca de 25
10 a 75% em peso, mais particularmente, cerca de 30 a cerca de 60% em peso, e, especialmente, cerca de 39% em peso de DHA. Todos os percentuais indicados acima são em peso, comparados com o teor total de ácido graxo na composição, a menos que indicado de outro modo. O percentual em peso pode
15 ser baseado nas formas de ácido livre ou éster, embora seja preferivelmente baseado na forma de éster etílico dos ácidos graxos de ômega-3, ainda que outras formas sejam utilizadas de acordo com a presente invenção.

20 A razão EPA : DHA pode ser de 99:1 a 1:99, de preferência, 4:1 a 1:4, particularmente, 3:1 a 1:3, especialmente, 2:1 a 1:2. Os ácidos graxos de ômega-3 podem compreender EPA ou DHA puros.

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

A forma especialmente preferida de ácidos graxos de ômega-3 é o de ácido ômega-3 Omacor® (K85EE, Pronova Biocare A. S., Lysaker, Noruega) e compreende, de preferência, as seguintes características (por forma de dosagem):

Teste	Valor mínimo	Valor máximo
ácido eicosapentadienóico C20:5	430 mg/g	495 mg/g
ácido docosaexanóico C22:6	347 mg/g	403 mg/g
EPA e DHA	800 mg/g	880 mg/g
Total de ácidos graxos n-3	90% peso/peso	

O produto combinado de um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina e ácidos graxos de ômega-3, de preferência, os ácidos ômega-3 Omacor®, podem ser administrados por qualquer meio conhecido na técnica. Esses modos incluem administração oral, retal, nasal, tópico (incluindo bucal e sublingual) ou parenteral (incluindo subcutâneo, intramuscular, intravenoso e intradérmico).

A dosagem dos ingredientes ativos nas composições dessa invenção podem ser variadas, embora, seja necessário que a proporção dos ingredientes ativos sejam tais que uma forma de dosagem adequada seja obtida. A dosagem selecionada depende do efeito terapêutico desejado, da rota

de administração e da duração do tratamento. As composições de algumas concretizações da invenção compreendem, basicamente, uma dose efetiva, uma proporção farmacêuticamente efetiva ou uma proporção terapeuticamente
5 efetiva de um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina.

O produto combinado de um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina e ácidos graxos de
10 ômega-3 pode ser administrado em uma cápsula, uma tablete, um pó que possa ser disperso em uma bebida, um líquido, uma cápsula de gel macio ou outra forma de dosagem conveniente, tal como um líquido oral em uma cápsula, como conhecido na técnica. Em algumas concretizações, a cápsula é
15 compreendida de gelatina dura. O produto combinado também pode ficar contido em um líquido adequado para injeção ou infusão.

Os ingredientes ativos da presente invenção, os
20 bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina e os ácidos graxos de ômega-3, também podem ser administrados com uma combinação de um ou mais ingredientes farmacêuticos não ativos (também conhecidos genericamente aqui como "excipientes"). Os ingredientes não ativos servem, por
25 exemplo, para solubilizar, suspender, espessar, diluir, emulsificar, preservar, proteger, colorir, aromatizar e modelar os ingredientes ativos em uma preparação aplicável e eficiente, que seja segura, conveniente e de outro modo aceitável para uso. Desse modo, os ingredientes não ativos

podem incluir dióxido de silício coloidal, crospovidona, monoidrato de lactose, lecitina, celulose microcristalina, poli (álcool vinílico), povidona, laurilsulfato de sódio, estearilfumarato de sódio, talco, dióxido de titânio e goma xantana.

Na maior parte das concretizações, os excipientes incluem, basicamente, tensoativos, tais como monocaprilato de glicol propilênico, misturas de glicerol e poli (ésteres de glicol etilênico) de ácidos graxos de cadeia longa, óleos de rícino polietoxilados, ésteres de glicerol, glicerídios de oleoilmacrogl, monolaurato de glicol propilênico, dicaprilato / dicaprato de glicol propilênico, e poli (monooleato de oxietileno - sorbitan), co-solventes, tais como etanol, glicerol, poli (glicol etilênico), e glicol propilênico, e óleos, tais como óleo de coco, azeite de oliva e óleo de girassol. O uso de tensoativos, co-solventes, óleos ou suas combinações é geralmente conhecido nas técnicas farmacêuticas, e vai ser entendido por aqueles versados na técnica que qualquer tensoativo adequado pode ser usado em conjunto com a presente invenção e suas concretizações.

Os ácidos graxos de ômega-3 podem ser administrados em uma quantidade diária de cerca de 0,1 a cerca de 10 g, particularmente, cerca de 0,5 g a cerca de 8 g, e, especialmente, de cerca de 0,75 g a cerca de 4 g. De preferência, na forma de dosagem unitária, os ácidos graxos de ômega-3 estão presentes em uma quantidade de cerca de

0,1 a cerca de 2 g, particularmente, cerca de 0,5 a cerca de 1,5 g, especialmente, cerca de 1 g.

Em uma concretização da presente invenção, o
5 bloqueador de canal de cálcio de dihidropiridina pode estar geralmente presente em uma quantidade de cerca de 0,5 mg a cerca de 100 mg, de preferência, cerca de 1 mg a cerca de 50 mg, particularmente, cerca de 2,5 mg a cerca de 20 mg.

10 Em algumas variações da presente invenção, a combinação de um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina e ácidos graxos de ômega-3 (e.g. ácidos de ômega-3 Omacor®) é formulada em uma única administração ou dosagem unitária, utilizando um bloqueador de canais de
15 cálcio de dihidropiridina selecionado dos seguintes grupos: Bay K 8644, amlodipina (e.g. Norvasc®), felodipina (e.g. Plendil®), lacidipina (e.g. Lacipil®), lercanidipina (e.g. Zánidip®), nicardipina (e.g. Cardene®), nifedipina (e.g. Adalat®, Procardia®), nimodipina (e.g. Nimotop®),
20 nisoldipina (e.g. Sular®), nitrendipina e isradipina (e.g. DynaCirc®).

As dosagens diárias de um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina e ácidos graxos de
25 ômega-3 podem ser administradas juntas, de 1 a 10 dosagens, o número de dosagens preferencial sendo de 1 a 4 vezes por dia. A administração é preferencialmente a administração oral, embora também possam ser usadas outras formas de administração que forneçam uma dosagem unitária de

bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina e ácidos graxos de ômega-3.

Em algumas concretizações preferenciais, uma cápsula de gelatina mole é usada. A fabricação de cápsulas de gelatina mole é geralmente conhecida por aqueles versados na técnica. Ver, por exemplo, Ebert (1978), "*Soft Elastic Gelatin Capsules: A Unique Dosage Form*" *Pharmaceutical Technology* (5), aqui incorporado como referência. Em algumas concretizações, um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina e/ou ácidos graxos de ômega-3 encontram-se contidos na cápsula de gelatina mole. Em determinadas concretizações, os ingredientes ativos na cápsula de gelatina mole estão combinados com um solubilizante. Solubilizantes incluem tensoativos, solventes hidrofílicos e hidrofóbicos, óleos e combinações dos mesmos.

Um tipo de solubilizante que pode ser utilizado é a substância Vitamina E. O grupo dos solubilizantes inclui uma substância pertencendo ao grupo dos α -, β -, γ -, δ -, ζ 1-, ζ 2- e η -tocoferóis, suas formas dl, d e l, e análogos estruturais dos mesmos, tais como tocotrienóis, derivados correspondentes, e.g. ésteres, produzidos com ácidos orgânicos, e misturas dos mesmos. Solubilizantes de substância Vitamina E preferenciais 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 mandélico, succinato de polietileno glicol e ácido salicílico. Solubilizantes de substância

5 Vitamina E particularmente preferidos incluem alfa-tocoferol, acetato de alfa-tocoferila, succinato de ácido alfa-tocoferílico, succinato de polietileno glicol 1000 de alfa-tocoferila e misturas dos mesmos.

10 Outro grupo de solubilizantes inclui ésteres de álcool monohídrico de ácidos orgânicos. O álcool monohídrico pode ser, por exemplo, etanol, isopropanol, t-butanol, álcool graxo, fenol, cresol, álcool benzílico ou álcool cicloalquílico. O ácido orgânico pode ser, por exemplo,

15 ácido acético, ácido propiônico, ácido butírico, ácido graxo de 6 a 22 átomos de carbono, 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

20 cinâmico, ácido mandélico e ácido salicílico. Solubilizantes preferidos deste grupo incluem citratos de trialquila, ésteres de ácido graxo de álcool inferior e lactonas. Citratos de trialquila preferidos incluem citrato de trietila, citrato de acetiltrieta, citrato de

25 tributila, citrato de acetiltributila e misturas dos mesmos com citrato de trietila sendo particularmente preferidas. Ésteres de ácido graxo de álcool inferior particularmente preferidos incluem oleato de etila, linoleato de etila, caprilato de etila, caprato de etila, miristato de

isopropila, palmitato de isopropila e misturas dos mesmos. Lactonas também podem servir como solubilizantes. Exemplos incluem ϵ -caprolactonas, δ -valerolactonas, β -butirolactonas, seus isômeros e misturas dos mesmos.

5

O solubilizante pode ser um solvente contendo nitrogênio. Solventes contendo nitrogênio preferidos incluem dimetilformamida, dimetilacetamida, N-alquilpirrolidona, N-hidroxiálquilpirrolidona, N-
 10 alquilpiperidona, N-alquilcaprolactama e misturas dos mesmos, em que a alquila é uma alquila C_{1-12} de cadeia linear ou ramificada. Solventes contendo nitrogênio particularmente preferidos incluem N-metil 2-pirrolidona, N-etil 2-pirrolidona ou uma mistura dos mesmos.
 15 Alternativamente, o solvente contendo nitrogênio pode encontrar-se na forma de um polímero, tal como a polivinilpirrolidona.

Outro grupo de solubilizantes inclui fosfolipídios.
 20 Fosfolipídios preferidos incluem fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, lecitinas, lisolecitinas, lisofosfatidilcolina, fosfolipídios/lisofosfolipídios glicosilados de polietileno, lecitinas/lisolecitinas e
 25 misturas dos mesmos.

Outro grupo de solubilizantes preferidos são os acetatos de glicerol e ésteres de ácido graxo de glicerol acetilados. Acetatos de glicerol preferidos incluem

acetina, diacetina, triacetina e misturas dos mesmos, a triacetina sendo particularmente preferida. Ésteres de ácido graxo de glicerol acetilados preferidos incluem monoglicerídeos acetilados, diglicerídeos acetilados e
5 misturas dos mesmos.

Além disso, o solubilizante pode ser um éster de ácido graxo de glicerol. O componente de ácido graxo inclui cerca de 6 a 22 átomos de carbono. O éster de ácido graxo de
10 glicerol pode ser um monoglicerídeo, um diglicerídeo, um triglicerídeo ou misturas dos mesmos. Ésteres de ácido graxo de glicerol preferidos incluem monoglicerídeos, diglicerídeos, triglicerídeos de cadeia média com ácidos graxos apresentando cerca de 6 a 12 carbonos, e misturas
15 dos mesmos. Ésteres de ácido graxo de glicerol particularmente preferidos incluem monoglicerídeos de cadeia média com ácidos graxos apresentando cerca de 6 a 12 carbonos, diglicerídeos de cadeia média com ácidos graxos apresentando cerca de 6 a 12 carbonos e misturas dos
20 mesmos.

O solubilizante pode ser um éster de propileno glicol. Ésteres de propileno glicol preferidos incluem carbonato de propileno, monoacetato de propileno glicol, diacetato de
25 propileno glicol, ésteres de ácido graxo de propileno glicol, ésteres de ácido graxo de propileno glicol acetilados e misturas dos mesmos. Alternativamente, o éster de ácido graxo de propileno glicol pode ser um monoéster de ácido graxo de propileno glicol, um diéster de ácido graxo

de propileno glicol ou misturas dos mesmos. O ácido graxo tem cerca de 6 a 22 átomos de carbono. É particularmente preferido que o éster de propileno glicol é monocaprilato de propileno glicol (Capryol®). Outros ésteres de propileno glicol preferidos incluem dicaprilato de propileno glicol, dicaprato de propileno glicol, dicaprato/dicaprilato de propileno glicol e misturas dos mesmos.

Outro grupo de solubilizantes inclui os ésteres de etileno glicol. Ésteres de etileno glicol incluem monoacetatos de monoetileno glicol, ésteres de dietileno glicol, ésteres de polietileno glicol e misturas dos mesmos. Exemplos adicionais incluem monoacetatos de etileno glicol, diacetatos de etileno glicol, monoésteres de ácido graxo de etileno glicol, diésteres de ácido graxo de etileno glicol e misturas dos mesmos. Alternativamente, os ésteres de etileno glicol podem ser monoésteres de ácido graxo de polietileno glicol, diésteres de ácido graxo de polietileno glicol e misturas dos mesmos. Novamente, o componente de ácido graxo contém cerca de 6 a 22 átomos de carbono. Ésteres de etileno glicol particularmente preferidos são aqueles comercializados sob as marcas Labrafil® e Labrasol®.

Ésteres de ácido graxo de sorbitano de polioxietileno (também chamados de polissorbatos), e.g. de 4 a 25 quantidades de alquileno, por exemplo, ésteres de mono- e tri-laurila, palmitila, estearila e oleíla do tipo

conhecido e comercialmente disponível sob a marca Tween® também são tensoativos apropriados.

Solventes hidrofílicos que podem ser usados incluem
 5 álcool, e.g. álcool miscível em água, e.g. etanol absoluto, ou glicerol. Outros álcoois incluem glicóis, e.g. qualquer glicol obténível de um óxido, tal como óxido de etileno, e.g. 1,2-propileno glicol. Outros exemplos incluem polióis, e.g. polialquilenoglicol, e.g. polialquilenoglicol (C₂₋₃).
 10 Um exemplo típico inclui um polietileno glicol. Alternativamente, o componente hidrofílico pode preferencialmente compreender N-alquilpirrolidona, e.g. N-(C₁₋₁₄ alquil)pirrolidona, e.g. N-metilpirrolidona, tri(C₁₋₄ alquil)citrato, e.g. trietilcitrato, dimetilisossorbeto,
 15 ácido (C₅-C₁₃)alcanóico, e.g. ácido caprílico ou carbonato de propileno.

O solvente hidrofílico pode compreender um componente principal ou um componente único, e.g. um álcool, e.g. C₁₋₄
 20 álcool, e.g. etanol, ou alternativamente um co-componente, e.g. podendo ser selecionado de éteres parcialmente inferiores ou alcanóis inferiores. Éteres parciais preferidos incluem, por exemplo, Transcutol® (que apresenta a fórmula $\text{C}_6\text{H}_5\text{--}[\text{O--}(\text{CH}_2)_2]_2\text{--OH}$), Glycofurol® (também
 25 conhecido como éter de propileno glicol de tetrahidrofurfuril álcool), ou alcanóis inferiores, tais como etanol.

O produto de combinação de um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina e ácidos graxos de ômega-3 é auxiliado pela solubilidade do um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina no óleo de ácidos graxos de ômega-3. Em algumas concretizações da presente invenção, uma composição farmacêutica sob uma forma de dosagem unitária compreende uma solução essencialmente homogênea compreendendo um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina essencialmente dissolvidos no sistema solvente que compreende ácidos graxos de ômega-3 naturais ou sintéticos ou ésteres, derivados, conjugados, precursores ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, ou misturas dos mesmos, em que menos do que cerca de 10% do um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina não encontra-se dissolvido no sistema solvente. O um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina encontram-se substancialmente dissolvidos no óleo de ácidos graxos de ômega-3, para fornecer uma composição substancialmente homogênea. Preferencialmente, este aspecto da presente invenção não inclui grandes quantidades de solubilizantes para dissolver o um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina. Preferencialmente, o um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina estão contidos na composição farmacêutica, sem utilizar grandes quantidades de solubilizantes (outro que não o ácido graxo de ômega-3), e estão substancialmente dissolvidos (*i.e.* menos que 10%, preferencialmente menos que 5%, permanece não dissolvido no sistema solvente).

Em uma concretização preferencial, o um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina encontram-se completamente dissolvidos. Em concretizações preferenciais, se presentes, outros solubilizantes que não o ácido graxo de ômega-3 encontram-se presentes em quantidades de 50% p/p ou menos, baseado no peso total do sistema solvente na forma de dosagem, preferencialmente 40% ou menos, mais preferencialmente 30% ou menos, ainda mais preferencialmente 20% ou menos, ainda mais preferencialmente 10% ou menos e de maior preferência 5% ou menos. Em algumas concretizações, o sistema solvente não contém nenhum outro solubilizante além dos ácidos graxos de ômega-3. Conforme aqui utilizado, "sistema solvente" inclui os ácidos graxos de ômega-3, geralmente na forma de óleos. Em outra concretização preferencial, a razão em peso dos ácidos graxos de ômega-3 para outro(s) solubilizante(s) é de pelo menos 0,5 para 1, mais preferencialmente de pelo menos 1 para 1, ainda mais preferencialmente de pelo menos 5 para 1 e de maior preferência de pelo menos 10 para 1.

Em concretizações preferenciais, os ácidos graxos de ômega-3 estão presentes em quantidades de pelo menos 30% p/p, baseado no peso total do sistema solvente na forma de dosagem, mais preferencialmente de pelo menos 40%, ainda mais preferencialmente de pelo menos 50% e de maior preferência de pelo menos 60%. Em determinadas concretizações, a quantidade pode ser de pelo menos 70%, pelo menos 80% ou pelo menos 90%.

As formas de dosagem que incluem a solução essencialmente homogênea são estáveis a temperatura ambiente (cerca de 23°C a 27°C, preferencialmente 25°C) e 60% de umidade relativa, por um período de pelo menos um mês, preferencialmente pelo menos seis meses, mais preferencialmente de pelo menos um ano e mais preferencialmente de pelo menos dois anos. "Estável" significa que o um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina solubilizados não precipitam na solução não se tornam quimicamente modificados em nenhum grau, por exemplo, em quantidades de menos que 10%, preferencialmente menos que 5%.

Além disso, as formas de dosagem que incluem a solução essencialmente homogênea conservam o um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina contra degradação. Algumas concretizações incluem formas de dosagem unitárias de um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina e ácidos graxos de ômega-3, em que pelo menos 90% de uma quantidade inicial do um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina na forma de dosagem, em uma tempo inicial de mensuração (t_0), deve ser mantido após um mês de armazenamento a temperatura ambiente e 60% de umidade relativa.

O produto de combinação pode ser produzido por qualquer método conhecidos por aqueles versados na técnica, por meio da combinação do(s) bloqueador(es) de canais de

cálcio de dihidropiridina com o(s) ácido(s) graxo(s) de ômega-3 e opcionalmente com solvente(s) hidrofílico(s), tensoativo(s), outros agentes solubilizantes e/ou outros excipientes.

5

Outras concretizações da presente invenção são direcionadas a suspensões de um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina em ácidos graxos de ômega-3. Em algumas concretizações, as suspensões

10 compreendem partículas sólidas cristalinas, partículas sólidas amorfas ou misturas das mesmas de um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina nos ácidos graxos de ômega-3. Outras concretizações incluem composições farmacêuticas compreendendo suspensões de um ou

15 mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina em ácidos graxos de ômega-3, em que uma parte do um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina encontra-se solubilizada nos ácidos graxos de ômega-3 ou em outro componente da composição. Por exemplo, em algumas

20 concretizações, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo ácidos graxos de ômega-3 e um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina, em que cerca de 1 a 15% em peso de um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina está na solução,

25 enquanto que o restante do um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina está presente na suspensão.

Em outras concretizações, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo ácidos graxos de ômega-3 e um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina, em que pelo menos cerca de 80% em peso, preferencialmente cerca de 85% em peso, mais preferencialmente cerca de 90% em peso, ainda mais preferencialmente cerca de 95% em peso e de maior preferência cerca de 99% em peso do um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina está presente como partículas sólidas na suspensão.

Outra concretização da presente invenção está direcionada a uma cápsula de gelatina mole revestida com um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina. Nesta concretização, pelo menos um revestimento, que é aplicado na parte externa da cápsula de gelatina mole, compreende um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina e um material de revestimento, tal como um material formador de película e/ou um ligante, e opcionalmente outros aditivos convencionais, tais como lubrificantes, cargas e antiaderentes. Materiais de revestimento preferidos incluem antioxidantes, solubilizantes, agentes de quelação e/ou intensificadores de absorção. Tensoativos podem agir tanto como solubilizantes quanto como intensificadores de absorção.

O(s) revestimento(s) pode(m) ser aplicado(s) de acordo com qualquer técnica convencional, tal como revestimento em caldeira, revestimento em leito fluidizado ou revestimento

por pulverização. O(s) revestimento(s) pode(m) ser aplicado(s) como uma suspensão, um material pulverizado, uma poeira ou um pó. O(s) revestimento(s) pode(m) ser formulado(s) para uma liberação imediata, uma liberação
5 retardada/entérica ou uma liberação prolongada do segundo princípio ativo farmacêutico, conforme os métodos já conhecidos na técnica. Técnicas de revestimento convencionais encontram-se descritas, por exemplo, em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18a. edição, 1990,
10 aqui incorporada como referência.

Um revestimento de liberação imediata é comumente utilizado para melhorar a elegância do produto, como barreira de umidade e para mascarar o sabor e o odor. A
15 degradação rápida da película em meio gástrico é importante, conduzindo a uma desintegração e a uma dissolução eficaz. Eudragit RD100 (Rohm) é um exemplo de tal revestimento. Esse produto é uma combinação de um copolímero de metacrilato catiônico e insolúvel com um éter
20 de celulose solúvel em água. Na forma em pó, é prontamente dispensável por uma suspensão de fácil pulverização, a qual promove uma secagem que resulta em uma película lisa e macia. Tais películas desintegram rapidamente em um meio aquoso, a uma taxa independente do pH e da espessura da
25 película.

Uma camada de revestimento protetora (i.e. camada selante) pode ser aplicada, se desejado, por meio de técnicas de revestimento convencionais, tais como

revestimento em caldeira ou revestimento em leito fluidizado, utilizando soluções de polímeros em água ou solventes orgânicos adequados ou utilizando dispersões poliméricas aquosas. Materiais adequados para a camada protetora incluem derivados de celulose, tais como hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose, polivinilpirrolidona, copolímero de acetato de vinila/polivinilpirrolidona, dispersões aquosas de etil celulose e similares. A camada de revestimento protetora pode incluir antioxidantes, agentes de quelação, colorantes ou corantes.

A camada de revestimento entérica pode ser aplicada nos núcleos, com ou sem o revestimento selante, por meio de técnicas de revestimento convencionais, tais como revestimento em caldeira ou revestimento em leito fluidizado, utilizando soluções de polímeros em água ou solventes orgânicos adequados ou utilizando dispersões poliméricas aquosas. Todos os polímeros sensíveis a pH comercialmente disponíveis estão incluídos. O princípio ativo farmacêutico não é liberado no ambiente ácido estomacal em pH aproximadamente abaixo de 4,5, valor este que não é limitativo. O princípio ativo farmacêutico torna-se disponível quando a camada sensível a pH dissolve em pH maior, após um determinado tempo prolongado ou após a passagem da unidade através do estômago. O tempo prolongado preferido encontra-se na faixa de duas a seis horas.

Polímeros entéricos incluem ftalato acetato de celulose, trimelitato acetato de celulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, ftalato acetato de polivinila, carboximetiletilcelulose, metil ésteres de ácido metacrílico/metacrilatos co-polimerizados, tais como, por exemplo, os materiais conhecidos sob as marcas Eudragit L12.5, L100, ou Eudragit S12.5, S100 ou compostos similares usados para obter revestimento entéricos. Dispersões poliméricas aquosas coloidais ou re-dispersões também podem ser aplicadas, e.g. Eudragit L30D-55, Eudragit L100-55, Eudragit S100, preparação de Eudragit 4110D (Rohm Pharma), Aquateric, Aquacoat CPD 30 (FMC), Kollicoat MAE 30D e 30DP (BASF); Eastacryl 30D (Eastman Chemical).

Uma camada de película de liberação prolongada pode incluir um material insolúvel em água, tal como uma cera ou uma substância similar a cera, álcoois graxos, shellac, zeínas, óleos vegetais hidrogenados, celulosas insolúveis em água, polímeros de ácido acrílico e/ou metacrílico e qualquer outro sólido de lenta digestão ou dispersão conhecido na técnica. O solvente para o material de revestimento hidrofóbico pode ser orgânico ou aquoso. Preferencialmente, o polímero hidrofóbico é selecionado a partir de (i) um polímero celulósico insolúvel em água, tal como uma alquilcelulose, preferencialmente uma etilcelulose, (ii) um polímero acrílico ou (iii) misturas dos mesmos. Em outras concretizações preferidas da presente invenção, o material hidrofóbico compreendendo o revestimento de liberação controlada é um polímero

acrílico. Qualquer polímero acrílico que seja farmacêuticamente aceitável pode ser usado para os propósitos da presente invenção. Os polímeros acrílicos podem ser polímeros catiônicos, aniônicos ou não-iônicos e
5 podem ser acrilatos, metacrilatos, formados a partir de ácido metacrílico ou ésteres de ácido metacrílico. Exemplos de polímeros acrílicos adequados incluem, sem limitação, co-polímeros de ácido acrílico e ácido metacrílico, co-polímeros de ácido metacrílico, co-polímeros de metacrilato
10 de metila, metacrilatos de etoxietila, metacrilato de cianoetila, co-polímeros de metacrilato de metila, co-polímeros de ácido metacrílico, co-polímeros de metacrilato de metila, co-polímeros de metacrilato de metila, co-polímeros de metacrilato de metila, co-polímero de ácido
15 metacrílico, co-polímero de metacrilato de aminoalquila, co-polímeros de ácido metacrílico, co-polímeros de metacrilato de metila, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), co-polímero de alquilamina de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metila), poli(ácido
20 metacrílico) (anidrido), metacrilato de metila, polimetacrilatos, co-polímero de metacrilato de metila, poli(metacrilato de metila), co-polímero de poli(metacrilato de metila), poliacrilamida, co-polímero de metacrilato de aminoalquila, poli(anidrido de ácido
25 metacrílico) e co-polímeros de metacrilato de glicidila.

Um revestimento de barreira pode ser incluído entre o revestimento externo e o invólucro de gelatina mole. O revestimento de barreira pode ser compreendido de um

revestimento de liberação retardada/entérica (conforme descrito acima) ou de uma camada de barreira (não funcional), o qual serve como um revestimento protetor, para prevenir uma interferência do invólucro no componente ativo farmacêutico externo ou vice-versa.

Em uma concretização da invenção, o um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina com os ácidos graxos de ômega-3 são separados em uma primeira parte e uma segunda parte, a primeira parte sendo colocada em um revestimento e a segunda parte, na cápsula de gelatina mole. A forma de dosagem é fornecida com um tempo de atraso entre a administração da primeira parte e a administração da segunda parte, e.g. por um revestimento entérico fornecido como uma camada de barreira. Em outras concretizações, ocorre uma liberação imediata da primeira parte, seguida por uma liberação retardada ou prolongada da segunda parte. Em concretizações adicionais, ocorre uma liberação retardada da primeira parte, seguida pelo bolus da segunda parte.

Enquanto que a tecnologia de revestimento é extensivamente utilizada na indústria farmacêutica, e.g. para a aplicação de revestimentos funcionais e não-funcionais em formas de dosagem unitárias e para a deposição de princípios ativos em contas de açúcar, há diversos desafios que podem ser encontrados durante o revestimento de cápsulas de gelatina mole. Estes desafios são comumente atribuídos a propriedades da gelatina e da

forma de dosagem. Cápsulas de gelatina mole geralmente contêm um medicamento dissolvido ou disperso em óleos ou líquidos hidrofílicos (líquidos de carga/enchimento). A flexibilidade inerente da cápsula de gelatina mole é devida
5 à presença de plastificantes e umidade residual no invólucro da cápsula. Assim, a cápsula de gelatina mole é um sistema mais dinâmico que os tabletes convencionais ou cápsulas de gelatina dura. A umidade atmosférica pode permear no invólucro da cápsula ou no líquido de carga. O
10 fármaco ou o líquido de carga pode migrar para o invólucro da cápsula, enquanto que o plastificante ou a gelatina da água residual pode potencialmente migrar para o líquido de carga. Componentes voláteis em cápsulas de gelatina mole podem escapar para a atmosfera.

15

Conforme observado acima, revestimentos poliméricos aplicados como soluções aquosas, soluções orgânicas ou dispersões, em que as gotículas que contêm polímeros são atomizadas com ar e pulverizadas no substrato. Calor deve
20 ser adicionado ao equipamento de revestimento, para facilitar a evaporação do solvente e a formação da película. No caso de cápsulas de gelatina mole, os parâmetros de processamento, da taxa de pulverização e da temperatura do leito, devem ser controlados. Considerando
25 que a gelatina é solúvel em água, a pulverização de um material polimérico aquoso a uma alta taxa pode levar a uma solubilização da gelatina e a uma aglomeração da cápsula. Uma temperatura de leito alta pode resultar na evaporação de água residual do invólucro da cápsula, tornando a

cápsula frágil. Portanto, a presente invenção compreende um método de revestimento de cápsulas de gelatina mole, em que as referidas consequências são evitadas.

5 Além disso, a deposição de uma dosagem baixa de um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina na superfície das cápsulas de gelatina mole, com alto grau de precisão, pode ser afetada por diversos fatores. A precisão da deposição precisa ser demonstrada pela avaliação da

10 uniformidade do revestimento, incluindo a variação de massa das cápsulas revestidas e a variação do teor do um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina revestidos.

15 A presente invenção fornece um método de revestimento de cápsulas de gelatina mole, compreendendo misturas de ácidos graxos de ômega-3 com um revestimento, o qual compreende um material de revestimento e um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina, o

20 referido método compreendendo o controle da taxa de deposição do revestimento na cápsula de gelatina mole e o controle da temperatura durante o processo de revestimento, para produzir uma cápsula de gelatina mole revestida e química e fisicamente estável.

25

Em outras concretizações, o revestimento da presente invenção pode ainda ser aplicado em uma cápsula de gelatina dura e um tablete. A cápsula de gelatina dura pode conter, ao invés do líquido, pós, contas ou microtabletes (e.g.

sistema similar ao da patente No. US 5.681.588, aqui incorporada como referência).

Outras concretizações da presente invenção incluem uma
5 dosagem unitária de um ou mais bloqueadores de canais de
cálcio de dihidropiridina e ácidos graxos de ômega-3, em
que pelo menos 90% da quantidade inicial do um ou mais
bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina na
forma de dosagem, a um tempo de mensuração inicial (t_0),
10 deve ser mantido após um mês de armazenamento a temperatura
ambiente e 60% de umidade relativa.

Em algumas concretizações, as formulações da presente
invenção permitem uma eficácia melhorada de cada
15 ingrediente ativo, sendo um ou ambos administrados em uma
dose convencional de potência total. Em outras
concretizações, as formulações da presente invenção
permitem dosagens reduzidas do um ou mais bloqueadores de
canais de cálcio de dihidropiridina e/ou ácidos graxos de
20 ômega-3, quando comparado com as formulações do estado da
técnica, enquanto que a eficácia de cada ingrediente ativo é
mantida ou até melhorada.

A presente combinação de um ou mais bloqueadores de
25 canais de cálcio de dihidropiridina e ácidos graxos de
ômega-3 pode permitir um efeito maior que qualquer um outro
esperado para uma combinação ou para os dois fármacos
sozinhos. Assim, o tratamento combinado dos dois
ingredientes ativos, separadamente ou através do novo

produto de combinação da presente invenção, causa um aumento inesperado do efeito dos ingredientes ativos, o qual proporciona uma eficácia aumentada com dosagens padrão ou uma eficácia continuada com dosagens reduzidas dos dois
5 ingredientes ativos. É bastante aceito na prática que uma biodisponibilidade ou uma eficácia aumentada de um fármaco ou outro ingrediente ativo permite uma redução apropriada da quantidade diária de dosagem. Qualquer efeito colateral indesejável pode ser reduzido como resultado da quantidade
10 de dosagem reduzida e da redução de excipientes (e.g. tensoativos).

Todos os documentos técnicos citados acima são aqui incorporados em suas totalidades como referências.

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 farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, ou misturas dos mesmos, e opcionalmente um solubilizante; e

10

b. um ou mais revestimentos externos na forma de dosagem unitária, em que pelo menos um revestimento externo compreende um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina;

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 bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o um ou mais revestimentos de barreira são formulados para a liberação retardada/entérica dos ácidos graxos de ômega-3 naturais ou sintéticos ou ésteres, derivados, conjugados, precursores ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, ou 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 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 bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina são Bay K 8644, amlodipina, felodipina, lacidipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina e isradipina.

6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina são isradipina.

7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende cerca de 0,5mg

a cerca de 100mg do um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina.

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

9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende cerca de 0,1g a cerca de 10g de ácidos graxos de ômega-3 ou ésteres, derivados, conjugados, precursores ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, ou misturas dos mesmos.

10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um revestimento externo compreendendo um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina 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.

11. 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 bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina, em um sistema solvente compreendendo ácidos graxos de ômega-3 naturais ou sintéticos ou ésteres, derivados, conjugados, precursores ou sais

farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, ou misturas dos mesmos.

12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação
5 11, caracterizada pelo fato de que os ácidos graxos de ômega-3 contêm pelo menos cerca de 70% de EPA e DHA.

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

14. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação
13, caracterizada pelo fato de que pelo menos cerca de 80%
do um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de
15 dihidropiridina estão presentes como partículas sólidas na suspensão.

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

16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação
15, caracterizada pelo fato de que menos do que cerca de
10% de um ou mais bloqueadores de canais de cálcio de
25 dihidropiridina não se encontra dissolvido no sistema solvente.

17. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação
16, caracterizada pelo fato de que o sistema solvente
30 compreende ainda pelo menos um solubilizante na quantidade

de 50% p/p ou menos, baseado no peso total do sistema solvente.

18. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação
5 15, caracterizada pelo fato de que não mais que 10% do um
ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina
dissolvidos precipita na solução essencialmente homogênea,
quando a composição farmacêutica é armazenada a temperatura
ambiente e 60% de humidade relativa, durante um período de
10 pelo menos um mês.

19. Método de tratamento de um indivíduo apresentando uma
ou mais condições selecionadas do grupo consistindo de
hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipertensão,
15 angina, doenças coronariana e do coração (CHD), doença
vascular, doença aterosclerótica e condições relacionadas,
de prevenção ou redução de eventos cardiovasculares e
vasculares, e da redução da resistência à insulina, dos
níveis de glicose em jejum e dos níveis de glicose após as
20 refeições, caracterizado pelo fato de que compreende a
administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um
ou mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina
e ácidos graxos de ômega-3 naturais ou sintéticos ou
ésteres, derivados, conjugados, precursores ou sais
25 farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, ou misturas dos
mesmos.

RESUMO

**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO BLOQUEADORES DE
CANAIS DE CÁLCIO DE DIHIDROPIRIDINA E ÁCIDOS GRAXOS DE
ÔMEGA-3 E MÉTODOS DE TRATAMENTO UTILIZANDO AS MESMAS**

5

A presente invenção refere-se a combinações de um ou
mais bloqueadores de canais de cálcio de dihidropiridina
com misturas de ácidos graxos de ômega-3, métodos de
administração das referidas combinações e dosagens
10 unitárias das mesmas.