

Organización y
Digitalización CSA Ltda



2F

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DVN
OK

PCT

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

09-1377710

1. EXPEDIENTE N°

4. TÍTULO FORMULACIONES ORALES DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE
COMPUESTOS MODULADORES DE CANAL IÓNICO Y MÉTODOS
RELACIONADOS PARA LA PREVENCIÓN DE ARRITMIAS.

1. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61P 9/06

1. SOLICITANTE CARDIOME PHARMA CORP.

DOMICILIO Vancouver, British Columbia, Canadá

14. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

Poder. Correo, Título
04-12-2009



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **CARDIOME PHARMA CORP.**
Dirección: 6190 Agronomy Road, 6th Floor,
Vancouver, British Columbia V6T 1Z3, Canadá.
Nacionalidad o domicilio: Vancouver,
British Columbia, Canadá.
Lugar de Constitución: Canadá.
Teléfono: Fax:
E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN**
Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6
Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824
E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **WHEELER, Jeffery, Jerome y
BEATCH, Gregory, N.**
Dirección: 6190 Agronomy Road, 6th Floor, Vancouver, British Columbia V6T
1Z3, Canadá y 6190 Agronomy Road, 6th Floor, Vancouver, British
Columbia V6T 1Z3, Canadá.
Nacionalidad o domicilio: Canadienses

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/062551 Fecha 02 de mayo de 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/137778 A2 Fecha 13 de noviembre de 2008

6 TÍTULO (54) FORMULACIONES ORALES DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE COMPUESTOS
MODULADORES DE CANAL IÓNICO Y MÉTODOS RELACIONADOS PARA LA
PREVENCIÓN DE ARRITMIAS. (Folios 185-)

7 Clasificación Internacional (51) A61P 9/06

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

(32) Fecha

04 de mayo de 2007
01 de agosto de 2007
05 de marzo de 2008
17 de marzo de 2008

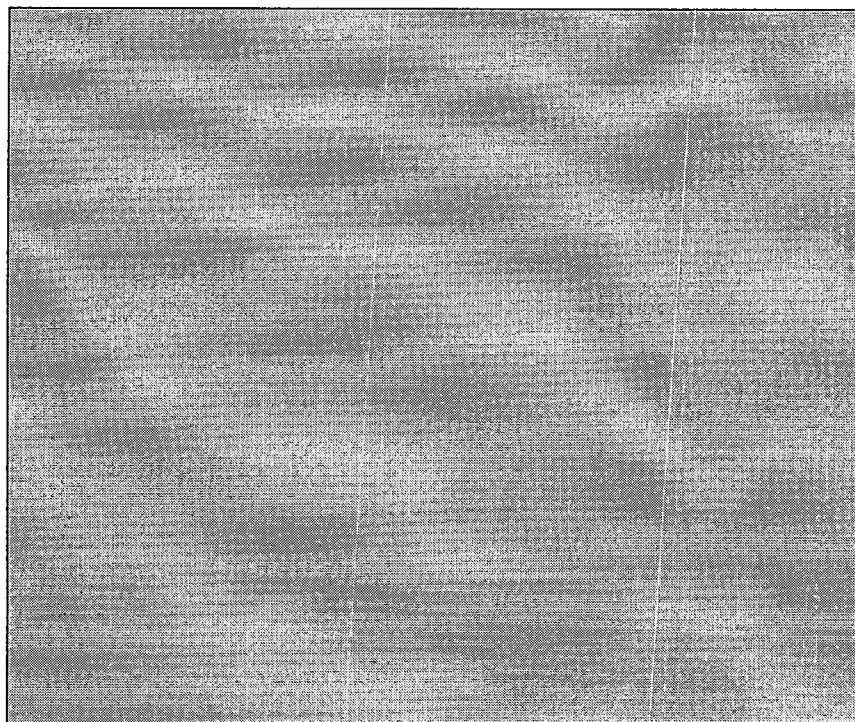
(31) Número de Solicitud

60/916.129
61/066.156
61/034.119
61/037.198

9 Comprobante de pago No. 09-65.632 // 9-65.631 // 09-76.227 // 09-82.709 // 09-76.278 // 09-76.279 // 09-82.767 //
09-82.842 Fecha 03/09/09 // 03/09/09 // 09/10/09 // 04/11/09 // 09/10/09 // 09/10/09 // 04/11/09 // 04/11/09

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Opinión escrita

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA: _____

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

NIT : 800176

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137710-00000-0000

Fecha: 2009-12-02 15:16:41
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 179

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 9 - 65,632

FECHA : SEPTIEMBRE 3 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	129129744	03/09/2009	80,800,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

P-2364
2

NIT : 8001760 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137710- -00000-0000

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 9 - 65,631

FECHA : SEPTIEMBRE 3 DE 2009

Fecha: 2009-12-02 15:16:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	129129744	03/09/2009	80,800,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

201-39
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 76,227

FECHA : OCTUBRE 9 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137710-00000-0000

Fecha: 2009-12-02 15:16:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CD. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130829171	08/10/2009	76,140,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	500,000.00
		TOTAL :	\$ 500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 82,709
FECHA : NOVIEMBRE 4 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137710-00000-0000

Fecha: 2009-12-02 15:16:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	173654176	04/11/2009	77,955,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	81,000.00
		31 PRORROGA DE TERMINOS	81,000.00
		TOTAL :	\$ 81,000.00

SON: OCHENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 76,278

FECHA : OCTUBRE 9 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137710-00000-0000

Fecha: 2009-12-02 15:16:41

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 179

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CD. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130829171	08/10/2009	76,140,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 50,000.00

SON: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 76,279
FECHA : OCTUBRE 9 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137710-00000-0000

Fecha: 2009-12-02 15:16:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CD. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130829171	08/10/2009	76,140,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50,000.00
		TOTAL :	\$ 50,000.00

SON: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 82,767
FECHA : NOVIEMBRE 4 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137710- -00000-0000

Fecha: 2009-12-02 15:16:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	173654176	04/11/2009	77,955,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
54		INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
TOTAL :			\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 82,842

FECHA : NOVIEMBRE 4 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137710-00000-0000

Fecha: 2009-12-02 15:16:41

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 179

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	173654176	04/11/2009	77,955,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	10,000.00
		TOTAL :	\$ 10,000.00

SON: DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

RESUMEN

La presente invención proporciona métodos de tratamiento y prevención de las arritmias y otras enfermedades o trastornos, mediante compuestos de modulación de los canales iónicos, incluyendo hidrocloreuro de vernakalant. La presente invención, además, revela las formulaciones de vía oral de liberación controlada y las dosis de clorhidrato de vernakalant, que son eficaces en la prevención de las arritmias. Ciertos métodos y formulaciones de la presente invención se han adaptado para el tratamiento y la prevención de las arritmias y otras enfermedades o trastornos en los temas identificados como el metabolismo de fármacos alterado debido a un polimorfismo del gen que codifica el citocromo P450 2D6.

FORMULACIONES ORALES DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE COMPUESTOS MODULADORES DE CANAL IÓNICO Y MÉTODOS RELACIONADOS PARA LA PREVENCIÓN DE ARRITMIAS

5 ANTECEDENTES

Campo Técnico

La presente invención está dirigida a las formulaciones orales de liberación controlada de la modulación de los canales de iones o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo formas de dosificación de la unidad para la administración oral. Además, la presente invención está dirigida a los métodos de uso de estos compuestos, formulaciones, y las formas de dosificación de la unidad en el tratamiento y la prevención de las arritmias y otras enfermedades, en la fibrilación auricular en particular, en los mamíferos, de preferencia en los seres humanos.

Descripción del arte relacionado con esta aplicación

Las arritmias son ritmos anormales del corazón. El término "arritmia" se refiere a una desviación de la secuencia normal de iniciación y conducción de los impulsos eléctricos que hacen que el corazón lata. Las arritmias pueden ocurrir en las aurículas, los ventrículos. Arritmias auriculares están muy extendidas y son relativamente benignas, aunque se coloque el tema en un mayor riesgo de accidente cerebro-vascular e insuficiencia cardiaca. Las arritmias ventriculares suelen ser menos comunes, pero muy a menudo fatales.

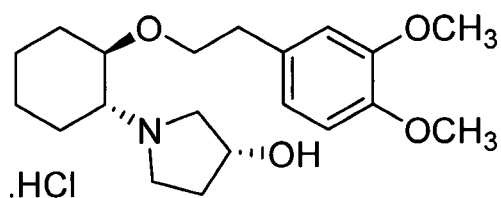
La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente en la práctica clínica. Se ha estimado que 2,2 millones de personas en los Estados Unidos tienen fibrilación auricular paroxística o persistente. La prevalencia de la fibrilación auricular se estima en el 0,4% de la población en general, y aumenta con la edad. La fibrilación auricular se asocia generalmente con la edad y

condición física general, más que con un evento cardíaco específico, como es frecuentemente el caso de arritmia ventricular. Si bien no está directamente en peligro la vida, las arritmias auriculares pueden causar molestias y puede provocar accidentes cerebro-vasculares o insuficiencia cardiaca congestiva y
5 aumento de la morbilidad en general.

Hay dos estrategias generales terapéuticas utilizadas en el tratamiento de sujetos con fibrilación auricular. Una estrategia es permitir que la fibrilación auricular continúe y controlar la tasa de respuesta ventricular por ralentización de la conducción a través del nódulo auriculoventricular (AV) con
10 digoxina, bloqueantes de los canales de calcio o beta-bloqueantes, lo que se conoce como control de la frecuencia. La otra estrategia, conocida como el control del ritmo, trata de convertir la fibrilación auricular y luego mantener el ritmo sinusal normal, intentando así evitar la morbilidad asociada con fibrilación auricular crónica. La principal desventaja de la estrategia de control del ritmo
15 se relaciona con la toxicidad y el potencial de proarrítmicos de los fármacos antiarrítmicos utilizados en esta estrategia. La mayoría de los medicamentos utilizados actualmente para prevenir las arritmias auriculares o ventriculares tienen efectos sobre el músculo del corazón entero, incluidos los sanos y el tejido dañado. Estos medicamentos, que globalmente bloquean los canales
20 iónicos en el corazón, han sido asociados con la arritmia ventricular que amenaza a la vida, con lo que aumenta, en lugar de disminuir, la mortalidad en amplias poblaciones de sujetos. Por consiguiente, es reconocida desde hace tiempo la necesidad de fármacos antiarrítmicos que sean más selectivos para el tejido responsable de la arritmia, dejando que el resto del corazón funcione
25 normalmente, lo que disminuye las probabilidades de causar arritmias ventriculares.

Una clase específica de los compuestos moduladores de canales de iones selectivos para el tejido responsable de la arritmia se ha descrito en
30 Patente Estadounidense No. 7.057.053, incluyendo el compuesto modulador

de canal iónico conocido como clorohidrato de vernakalant. Clorohidrato de vernakalant es la denominación común aprobada por el Consejo de Aprobaciones de los Estados Unidos (USAN) para compuestos moduladores de canal iónico (1R, 2R) -2 - [(3R)-hidroxidroxipirrolidinil] -1 - (3,4-dimetoxifenetoxi)- monocloruro ciclohexano, cuyo compuesto tiene la siguiente fórmula:



Clorohidrato de Vernakalant

Hidrocloruro de Vernakalant puede referirse también como “vernakalant” en este documento.

El Hidrocloruro de Vernakalant modifica la actividad eléctrica auricular mediante una combinación de concentración-, voltaje- y frecuencia-bloqueo dependiente de canales de sodio y bloqueo de canales de potasio, incluyendo, e.j. canales de activación ultra rápida (I_{Kur}) y canales transitorios exteriores. Estos efectos combinados prolongan la refractariedad auricular y conducción auricular lenta dependiente de la proporción. Este único perfil proporciona un alcance efectivo anti-fibrilatorio apropiado para la conversión de fibrilación auricular y la prevención de fibrilación auricular.

20

Mientras se han realizado avances significativos en el tratamiento y conversión de arritmias, incluyendo el desarrollo de hidrocloruro de vernakalant, sigue siendo necesario en el arte métodos mejorados para prevención de arritmias. Por lo tanto, también existe la necesidad de formulaciones de comprimidos de liberación controlada de hidrocloruro de vernakalant, adecuadas para la prevención de arritmia en mamíferos, preferiblemente en humanos. Además, existe la necesidad de métodos para el

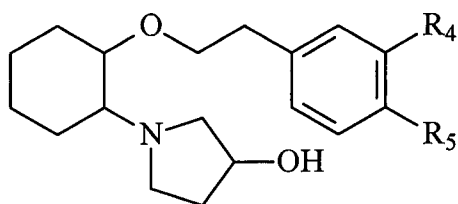
25

tratamiento y prevención de arritmia en mamíferos que metabolicen fármacos anti-arrítmicos en diferentes proporciones, incluyendo mamíferos que tienen un citocromo P450(CYP)2D6 genotipo relacionado con el débil metabolismo de ciertos fármacos, incluyendo ciertos fármacos anti-arritmia. La presente
5 invención cumple estas necesidades y proporciona otras ventajas relacionadas.

BREVE RESUMEN

La presente invención proporciona nuevos métodos para el
10 tratamiento o prevención de una variedad de enfermedades y trastornos con un compuesto modulador de canal iónico, incluyendo, e.j. compuestos moduladores de canal iónico que son metabolizados por citocromos P450(CYP) 2D6.

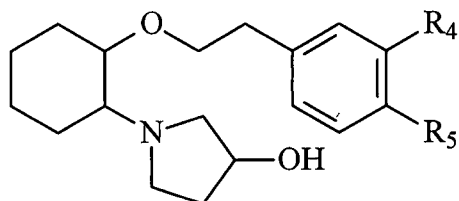
En una inclusión, la presente invención incluye un método para el
15 tratamiento o prevención de arritmia en un mamífero, que comprende lo siguiente: (a) determinar si un mamífero es un débil metabolizador (DM) de citocromos P450(CYP)2D6 o un amplio metabolizador de citocromos P450(CYP)2D6; y (b) administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente
20 efectiva de una composición que contenga un compuesto modulador de canal iónico que posee la estructura:



25 Incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos y sus mezclas, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable;

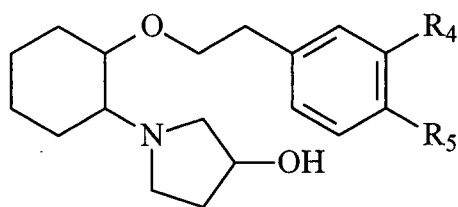
en donde R_4 and R_5 son seleccionados independientemente de hidroxil y alcoxi C_1-C_6 .

- En otra inclusión, la presente invención incluye un método para
- 5 tratar o prevenir arritmia en un mamífero, comprendiendo lo siguiente: (a) determinar si el mamífero es un amplio metabolizador (AM) de citocromos P450(CYP)2D6 o un amplio metabolizador de citocromos P450(CYP)2D6; y (b) administrar al mamífero una cantidad de un compuesto modulador de canal iónico suficiente para alcanzar una concentración de plasma de la sangre
- 10 (C_{max}) de entre aproximadamente 0.1 $\mu\text{g/ml}$ y aproximadamente 10 $\mu\text{g/ml}$ por al menos algún tiempo, en donde dicho compuesto modulador de canal iónico comprende un compuesto modulador de canal iónico con la fórmula:



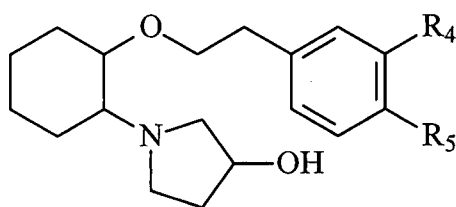
- 15 Incluyendo isómeros aislados enantioméricos, diastereoméricos y geométricos y sus mezclas, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 and R_5 son independientemente seleccionados de hidroxil y alcoxi C_1-C_6 .

- 20 En una inclusión relacionada, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir arritmia en un mamífero que es un débil metabolizador (DM) de citocromos P450(CYP)2D6 que comprende lo siguiente: (a) identificar al mamífero como un citocromo P450(CYP)2D6 PM; y (b) administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de una
- 25 composición que contiene un compuesto modulador de canal iónico que posee la estructura:



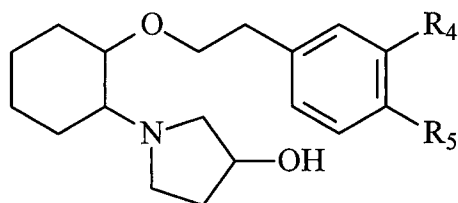
Incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados y sus mezclas, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 and R_5 son seleccionados independientemente de
5 hidroxi y alcoxi C_1-C_6 .

En otra inclusión relacionada, la presente invención incluye un método para el tratamiento o prevención de arritmia en un mamífero que es un amplio metabolizador (AM) de citocromos P450(CYP)2D6 que comprende lo
10 siguiente: (a) identificar al mamífero como un citocromo P450(CYP)2D6 EM; y (b) administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que contenga un compuesto modulador de canal iónico que posee la estructura:



Incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados y sus mezclas, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 and R_5 son seleccionados independientemente de
15 hidroxi y alcoxi C_1-C_6 .

En otra inclusión, la presente invención incluye un método para prevenir una arritmia en un mamífero, comprendiendo lo siguiente: (a) identificar al mamífero en riesgo de arritmia; (b) determinar que el mamífero es un amplio metabolizador (AM) de citocromos P450(CYP)2D6; y (c) administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que
20 incluye un compuesto modulador de canal iónico que posee la estructura.



Incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y
 5 geométricos aislados y sus mezclas, o un solvato o sal farmacéuticamente
 aceptable, en donde R₄ and R₅ son seleccionados independientemente de
 hidroxí y alcoxi C₁-C₆, y

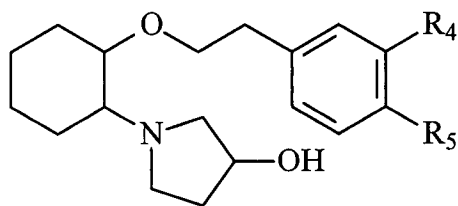
10 en donde dicho compuesto se administra al mamífero a largo
 plazo.

En una inclusión particular, el compuesto es administrado vía
 oral.

En otra inclusión relacionada, la presente invención incluye un
 método que identifique que un mamífero se excluye del tratamiento a largo
 15 plazo con un compuesto modulador de canal iónico que está metabolizado por
 citocromos P450(CYP)2D6 que comprende: determinar que el mamífero es un
 débil metabolizador (DM) de citocromos P450(CYP)2D6

En otra inclusión, la presente invención proporciona un método
 20 de tratamiento o prevención de arritmia en un mamífero, que comprende: (a)
 identificar al mamífero como un citocromo P450(CYP)2D6 AM o un citocromo
 P450(CYP)2D6 DM; y (b) administrar al mamífero una cantidad
 terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto
 modulador de canal iónico que posee la estructura:

25



Incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados y sus mezclas, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 and R_5 son independientemente seleccionados de hidroxí y alcoxi C_1-C_6 , en caso de que el mamífero sea identificado como un citocromo P450(CYP)2D6 AM.

De conformidad con varias inclusiones de los métodos de la presente invención, la administración es por vía oral, tópica, parenteral, sublingual, rectal, vaginal, o vía intranasal.

10 En inclusiones particulares, la administración parenteral es inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección epidural, inyección intrasternal o infusión.

En inclusiones particulares, la administración oral comprende la administración de una forma de dosificación oral seleccionada de un polvo, un gránulo, un comprimido, una píldora, una cápsula, un sello, una goma de mascar, una oblea, y una pastilla.

En ciertas inclusiones de los métodos de la presente invención, la arritmia es arritmia auricular. En una inclusión, la arritmia auricular es fibrilación auricular.

20 En ciertas inclusiones de los métodos de la presente invención, la arritmia es arritmia ventricular. En una inclusión, la arritmia ventricular es fibrilación ventricular. En una inclusión, la fibrilación ventricular ocurre durante la isquemia aguda.

En inclusiones relacionadas de los métodos de la presente invención, la arritmia es una arritmia post-quirúrgica.

En otras inclusiones relacionadas, la arritmia es una arritmia recurrente en un mamífero que ha sufrido previamente una o más arritmias.

En inclusiones adicionales de los métodos de la presente invención, la concentración total del compuesto modulador de canal iónico en el plasma de la sangre del mamífero después de la administración tiene una media a través de la concentración de entre aproximadamente 1 ng/ml y
5 aproximadamente 10 µg/ml y/o una concentración en estado estacionario de entre aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 10 µg/ml. En una inclusión relacionada, la concentración total del compuesto modulador de canal iónico en el plasma de la sangre del mamífero después de la administración tiene una media mediante la concentración de entre aproximadamente 0.3 µg/ml y
10 aproximadamente 3 µg/ml y/o una concentración en estado estacionario de entre aproximadamente 0.3 µg/ml y aproximadamente 3 µg/ml.

En inclusiones particulares de los métodos de la presente invención, el compuesto modulador de canal iónico es administrado en dos o más dosis.

15 En inclusiones relacionadas de los métodos de la presente invención, el compuesto modulador de canal iónico es administrado en una o más dosis de una formulación de comprimido que comprende el compuesto modulador de canal iónico en al menos un sistema de matriz de polímero hidrofílico, tales como, e.j. carbomer, maltodextrina, hidroxietil celulosa,
20 hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, y polioxoacetato.

En una inclusión de los métodos de la presente invención, el compuesto modulador de canal iónico es administrado en una dosificación de aproximadamente 50-1500 mg por día.

La presente invención también proporciona, en otra inclusión, un
25 método para incrementar la biodisponibilidad en un mamífero con un compuesto modulador de canal iónico que es metabolizado por citocromo P450, comprendiendo la administración a dicho mamífero de un compuesto modulador de canal iónico con una cantidad efectiva de compuesto inhibidor de citocromo P450.

En una inclusión relacionada, la presente invención incluye un método para identificar a un mamífero adecuado para el tratamiento a largo plazo con un compuesto modulador de canal iónico que es metabolizado por citocromos P450(CYP)2D6 que incluye: (a) identificar a un mamífero en riesgo de arritmia; y (b) determinar que el mamífero es un amplio metabolizador (AM) de citocromos P450(CYP)2D6. En ciertas inclusiones, la arritmia es una arritmia recurrente o una arritmia post-operativa. En inclusiones particulares, el mamífero que ha sufrido previamente una o más arritmias.

En inclusiones particulares de los métodos de la presente invención, el compuesto modulador de canal iónico es hidrocloreto de vernakalant.

En una inclusión, la presente invención proporciona un método de prevención de arritmia en un mamífero, comprendiendo la administración vía oral al mamífero de una cantidad efectiva de una formulación de comprimidos de liberación controlada que contiene hidrocloreto de vernakalant y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables por un período de tiempo. En varias inclusiones, la cantidad de hidrocloreto de vernakalant administrado al mamífero es mayor a 600 mg/diarios, entre 600 mg/diarios y 1800 mg/diarios, o aproximadamente 1000 mg/diarios. En inclusiones particulares, el período de tiempo es mayor a 48 horas, mayor a una semana, mayor a 30 días, o mayor a 90 días. En inclusiones particulares de formulaciones utilizadas de acuerdo con la presente invención, al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables es un sistema de la matriz del polímero hidrofílico seleccionado del grupo que contiene carbomer, maltodextrina, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, y polioxoacetato. En una inclusión específica, la formulación de comprimido de liberación controlada comprende: aproximadamente 250 mg de hidrocloreto de vernakalant; aproximadamente 100 mg de hidroxipropil metilcelulosa; aproximadamente 25 mg de almidón pregelatinizado; aproximadamente 75 mg de celulosa microcristalina silicificada; aproximadamente 67.5 mg de monohidrato de

lactosa; aproximadamente 3.75 mg de ácido esteárico; y aproximadamente 3.75 mg de estereato de magnesio. En otra inclusión específica, la formulación de comprimido de liberación controlada comprende aproximadamente 300 mg de hidrocloreuro de vernakalant; aproximadamente 120 mg de hidroxipropil metilcelulosa; aproximadamente 30 mg de almidón pregelatinizado; aproximadamente 90 mg de celulosa microcristalina silicificada; aproximadamente 81 mg de monohidrato de lactosa; aproximadamente 4.5 mg de ácido esteárico; y aproximadamente 4.5 mg de estereato de magnesio. En otra inclusión específica, la formulación de comprimido de liberación controlada comprende: aproximadamente 300 mg de hidrocloreuro de vernakalant; aproximadamente 150 mg de alcohol cetoesterarílico; aproximadamente 105 mg de celulosa microcristalina silicificada; aproximadamente 111 mg de monohidrato de lactosa; aproximadamente 4.5 mg de ácido esteárico; y aproximadamente 4.5 mg de estereato de magnesio.

En varias inclusiones de los métodos de la presente invención, la cantidad efectiva de la formulación de comprimido de liberación controlada es administrada al mamífero en dos o más dosis por día. En una inclusión, la cantidad efectiva de la formulación de comprimido de liberación controlada es administrada al mamífero en dos dosis por día, en donde cada dosis comprende alrededor de 500 mg de hidrocloreuro de vernakalant. En otras inclusiones, la cantidad efectiva de la formulación de comprimido de liberación controlada es administrada en dos dosis por día, en donde cada dosis comprende alrededor de 300 mg de hidrocloreuro de vernakalant.

En otra inclusión relacionada, la presente invención incluye una forma de dosificación unitaria de hidrocloreuro de vernakalant, que comprende entre 150 mg y 300 mg de hidrocloreuro de vernakalant. En una inclusión, la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 250 mg de hidrocloreuro de vernakalant. En otra inclusión, la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 250 mg de hidrocloreuro de vernakalant. En una inclusión adicional, la forma de dosificación unitaria comprende

aproximadamente 300 mg de hidrocloreuro de vernakalant. En otra inclusión, la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 500 mg de hidrocloreuro de vernakalant.

En una inclusión adicional relacionada, la presente invención
5 proporciona una formulación de comprimido de liberación controlada de hidrocloreuro de vernakalant, comprendiendo aproximadamente 250 mg de hidrocloreuro de vernakalant; aproximadamente 100 mg de hidroxipropil metilcelulosa; aproximadamente 25 mg de almidón pregelatinizado; aproximadamente 75 mg de celulosa microcristalina silicificada;
10 aproximadamente 67.5 mg de monohidrato de lactosa; aproximadamente 3.75 mg de ácido esteárico; y aproximadamente 3.75 mg de estearato de magnesio.

En otra inclusión relacionada, la presente invención proporciona una formulación de comprimido de liberación controlada de hidrocloreuro de vernakalant, comprendiendo: aproximadamente 300 mg de hidrocloreuro de vernakalant; aproximadamente 120 mg de hidroxipropil metilcelulosa;
15 aproximadamente 30 mg de almidón pregelatinizado; aproximadamente 90 mg de celulosa microcristalina silicificada; aproximadamente 81 mg de monohidrato de lactosa; aproximadamente 4.5 mg ácido esteárico; y aproximadamente 4.5 mg de estereato de magnesio.

En otra inclusión relacionada, la presente invención proporciona una formulación de comprimido de liberación controlada de hidrocloreuro de vernakalant, comprendiendo: aproximadamente 300 mg de hidrocloreuro de vernakalant; aproximadamente 150 mg de alcohol cetoestearílico; aproximadamente 105 mg de celulosa microcristalina silicificada;
20 aproximadamente 111 mg de monohidrato de lactosa; aproximadamente 4.5 mg de ácido esteárico; y aproximadamente 4.5 mg de estearato de magnesio.

En ciertas inclusiones de los métodos de la presente invención, la arritmia es una arritmia recurrente. En otras inclusiones, la arritmia es una arritmia post-operativa.

En una inclusión adicional, la presente invención incluye un método para prevenir o posponer la recurrencia de una arritmia en un mamífero, comprendiendo la administración vía oral al mamífero de una cantidad efectiva de hidrocloreuro de vernakalant, en donde dicho hidrocloreuro de vernakalant es administrado al mamífero en una dosificación de aproximadamente 500 mg b.i.d. En una inclusión, el hidrocloreuro de vernakalant es administrado al mamífero en una formulación de comprimido oral de liberación controlada, en donde cada comprimido contiene aproximadamente 250 mg de hidrocloreuro de vernakalant; aproximadamente 100 mg de hidroxipropil metilcelulosa; aproximadamente 25 mg de almidón pregelatinizado; aproximadamente 75 mg de celulosa microcristalina silicificada; aproximadamente 67.5 mg de monohidrato de lactosa; aproximadamente 3.75 mg de ácido esteárico; y aproximadamente 3.75 mg de estereato de magnesio.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS VARIAS PERSPECTIVAS DE LOS GRÁFICOS

Figura 1 muestra el perfil de disolución de una formulación de comprimido de liberación inmediata comparativa que contiene 100 mg del ingrediente activo en el tiempo.

Figura 2 es un gráfico que muestra la falta de efecto del vernakalant oral en un intervalo QTc en 30 días.

Figura 3 es un gráfico que representa el mantenimiento del ritmo sinusal por placebo o por 300 o 600 mg bid de vernakalant oral durante 30 días.

Figura 4 proporciona gráficos que representan la media en tiempo de la concentración plasmática de los perfiles del hidrocloreuro de vernakalant y sus metabolitos con posterioridad a la IV infusión en amplios metabolizadores

(AMs; Figura 4A) y débiles metabolizadores (DMs; Figura 4B). G indica glucurónidos o glucuronizados.

Figura 5 proporciona gráficos que representan la media en tiempo de la concentración plasmática de los perfiles de hidrocloreuro de vernakalant y sus metabolitos después de la administración vía oral en AMs (Figura 5A) y DMs (Figura 5B).

Figura 6 es un gráfico de barras que muestra la excreción de radioactividad en orina y heces después de la IV infusión o administración oral de hidrocloreuro de vernakalant ^{14}C .

Figura 7 proporciona un diagrama del metabolismo de vernakalant en AMs y DMs.

Figura 8 proporciona gráficos que representan el efecto del genotipo CYP2D6 en hidrocloreuro de vernakalant C_{max} (Figura 8A) y AUC_{0-90} (Figura 8B).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

El hidrocloreuro de vernakalant es un fármaco antiarrítmico previamente mostrado para bloquear los canales de sodio y la temprana activación de canales de potasio a fin de prolongar la refractariedad auricular y convertir la fibrilación auricular (FA) a ritmo sinusal al administrarlo en forma intravenosa. En un ensayo aleatorio controlado de pacientes con reciente aparición AF o aleteo auricular, el hidrocloreuro de vernakalant da por terminada la arritmia auricular en un 61% comparado con un promedio de terminación del 5% con placebo ($P < .0005$).

La presente invención se basa, en parte, en los ensayos clínicos que demuestran que el hidrocloreuro de vernakalant administrado vía oral previene la recurrencia de la arritmia. Según lo descrito en los Ejemplos que se adjuntan, las dosificaciones orales adecuadas de las formulaciones del hidrocloreuro de vernakalant en pacientes con síntomas AF pudieron mantener

el ritmo sinusal tras la conversión de AF. De conformidad, la presente invención proporciona métodos para la prevención de arritmia, así como las formas de dosificación unitaria de hidrocloreto de vernakalant adaptado para administración oral, y regímenes de dosis orales efectivas en la prevención de

5 arritmia.

La presente invención está también dirigida a formulaciones de comprimidos de liberación controlada que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de compuesto modulador de canal iónico, o una sal farmacéuticamente aceptable, y uno o más excipientes farmacéuticamente

10 aceptables. En particular, la presente invención está dirigida a formulaciones de comprimidos de liberación controlada que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de hidrocloreto de vernakalant en uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, adecuados para las formulaciones de liberación controlada, las cuales, por administración oral, son efectivas para

15 la prevención de arritmia en mamíferos, preferiblemente en humanos. En una inclusión, las formulaciones de comprimidos de liberación controlada de la invención pretenden administrarse a un mamífero, preferiblemente un humano, que previamente haya sufrido una o más arritmias, o quien se considere que se encuentra en riesgo de arritmia.

Conforme lo descrito en este documento, se ha encontrado que el hidrocloreto de vernakalant es metabolizado principalmente por citocromos P450(CYP)2D6 (también referidos como CYP2D6), con el Compuesto 2 (descrito en este documento; Figura 7) , siendo el mayor metabolito producido por 4-O-desmetilación mediada por CYP2D6. Otros metabolitos incluyen una

20 glucuronidación directa, un compuesto desmetilado 3-O (Compuesto 3; Figura 7), y un diastereómero de vernakalant (Compuesto 4; Figura 7).

25

CYP2D6 está sujeto a polimorfismo genético que puede influenciar la farmacocinética y la disposición de fármacos que dependen de él para el metabolismo; estas diferencias pueden afectar su eficacia o seguridad

30 (Kirchheiner, J. y Seeringer, A. Biochim. Biophys. Acta 1770:489-494 (2007)).

En más individuos, referidos como amplios metabolizadores (AMs), los fármacos son metabolizados eficazmente por CYP2D6. Sin embargo, la gente que lleva un juego homocigoto de un polimorfo CYP2D6 que rinde la isoenzima ineficazmente es considerada como débiles metabolizadores (DMs);
5 aproximadamente el 7% de blancos y 1% de asiáticos son DMs (Bertilsson, L. Clin. Pharmacokinet. 29:192-209 (1995)).

La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que la disposición y perfil metabólico del hidrocloreto de vernakalant depende del genotipo (CYP2D6 del citocromo P450 de un sujeto. Según lo descrito en
10 los Ejemplos adjuntos, el hidrocloreto de vernakalant se sometió a una distribución rápida y extensa durante la infusión, con una media del volumen de distribución en estado estacionario de 123.1 L para amplios metabolizadores (AMs) y 112.7 L para débiles metabolizadores (DMs), lo cual resultó en valores C_{max} similares en AMs y DMs con IV dosis, mas no orales. El hidrocloreto de
15 vernakalant fue metabolizado rápida y ampliamente para un metabolito desmetilado de 4-O con glucuronidación en AMs CYP2D6, mientras que la glucuronidación directa predominó en DMs CYP2D6. Varios metabolitos menores fueron también detectados en plasma en niveles más altos en DMs que en AMs. La evacuación más lenta en DMs contribuyó a sus 3 y 6 veces
20 más que la exposición total del fármaco (dosis IV y oral, respectivamente). La recuperación urinaria de hidrocloreto de vernakalant no alterado fue mayor en DMs, así, y soportó el perfil farmacocinético y metabólico observado en el plasma.

En vista de que la farmacocinética y el metabolismo del
25 hidrocloreto de vernakalant dependen del genotipo CYP2D6, el genotipo de un paciente a quien se administra el hidrocloreto de vernakalant podría ser clínicamente significativo, particularmente durante la administración a largo plazo o crónica de hidrocloreto de vernakalant (e.j. para prevenir arritmia o la recurrencia de arritmia). De conformidad, la presente invención proporciona
30 métodos para tratar y prevenir arritmia con hidrocloreto de vernakalant y otros

compuestos moduladores de canal iónico, los cuales incluyen la determinación del genotipo CYP2D6 (e.j., DM o AM) de un paciente. Además la presente invención proporciona métodos específicos para el tratamiento o prevención de arritmia en pacientes DM o AM, incluyendo métodos para alcanzar niveles de plasma de la sangre terapéuticamente efectivos en cada uno de esta población de pacientes, así como regímenes de dosificación específicos para cada población de pacientes.

Los métodos de la presente invención podrán aplicarse para tratar o prevenir cualquier enfermedad o trastorno que se beneficiará del tratamiento con uno o más compuestos moduladores de canal iónico descritos en este documento, incluyendo aquellos compuestos moduladores de canal iónico que son metabolizados por CYP2D6.

Mientras los métodos de la presente invención son particularmente ventajosos para el tratamiento y prevención de arritmia, éstos también podrán ser utilizados para tratar o prevenir otras enfermedades, incluyendo, e.j. enfermedades cardiovasculares y enfermedades y trastornos asociados con la inflamación. Los ejemplos de enfermedades particulares y condiciones a las que los métodos de la presente invención podrán aplicarse incluyen: arritmia, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades cardiovasculares, convulsión, espasmos epilépticos, depresión, ansiedad, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, trastornos respiratorios, fibrosis quística, asma, tos, inflamación, artritis, alergias, trastornos gastrointestinales, incontinencia urinaria, síndrome de intestino irritable, enfermedades cardiovasculares, isquemias cerebrales o de miocardio, hipertensión, síndrome de QT largo, golpes, migraña, enfermedades oftálmicas, diabetes melitus, miopatías, miotonía de Becker, miastenia gravis, paramiotonia congenita, hipertemia maligna, parálisis hipocalémica periódica, miotonía de Thomsen, trastornos autoinmunes, rechazo de injerto en trasplante de órganos o trasplante de médula ósea, ataque cardíaco, hipotensión, enfermedad de

Alzheimer u otro trastorno mental, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, alopecia.

Los ejemplos de enfermedades o trastornos cardiovasculares que puedan tratarse o prevenirse mediante los métodos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a: arritmia, arritmia auricular, fibrilación auricular, aleteo auricular, arritmia ventricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, infarto del miocardio, isquemia de miocardio, arritmia inducida por oclusión de la arteria coronaria, isquemia de miocardio, inflamación de miocardio, arritmia post-operativa (e.j. posterior a la cirugía cardiaca tal como CABG). En ciertas inclusiones, los métodos podrán utilizarse para tratar o prevenir fibrilación auricular sostenida (fibrilación auricular mayor a 72 horas y menor a una duración de 6 meses) o fibrilación auricular crónica. Estos métodos podrán también utilizarse para prevenir la recurrencia de una arritmia en un animal de sangre caliente que previamente haya sufrido una o más arritmias o que se haya considerado en riesgo de arritmia, e.j. durante o posterior al procedimiento quirúrgico.

Conforme se ha utilizado en este documento, el contexto deja en claro lo contrario, "tratamiento", y palabra similar como "tratado", "tratando" etc., es un acercamiento para obtener los resultados beneficiosos o esperados, incluyendo y con preferencia a los resultados clínicos. El tratamiento puede involucrar opcionalmente ya sea la mejoría de síntomas de la enfermedad o condición, o la demora en el progreso de la enfermedad o condición (e.j. arritmia).

Conforme lo utilizado en este documento, a menos que el contexto deje en claro lo contrario, "prevención", y palabra similar como "prevenido", "previniendo" etc., es un acercamiento para prevenir la aparición o recurrencia de una enfermedad o condición o la prevención de la ocurrencia o recurrencia de los síntomas de una enfermedad o condición, u opcionalmente un acercamiento para demorar el aparecimiento o recurrencia de una enfermedad o recurrencia de los síntomas de una enfermedad o condición.

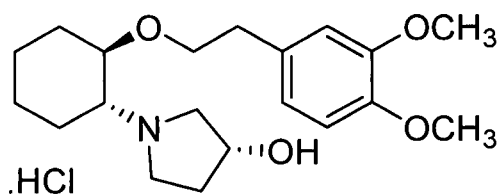
Según lo utilizado en este documento, “prevención” y palabras similares también incluyen la reducción de la intensidad, efecto, síntomas y/o carga de una enfermedad o condición previo a la aparición o recurrencia de la enfermedad o condición.

5 Según lo utilizado en este documento, una “cantidad efectiva” o una “cantidad terapéuticamente efectiva” de una sustancia es esa cantidad suficiente para obtener un efecto biológico deseado, tales como resultados beneficiosos, incluyendo resultados clínicos. Por ejemplo, en el contexto del tratamiento de una arritmia utilizando los métodos de la presente invención,
10 una cantidad efectiva del compuesto modulador de iones es esa cantidad suficiente para reducir el umbral de la energía de desfibrilación requerido para convertir la arritmia al ritmo normal.

A. Compuestos Moduladores de Canal Iónico

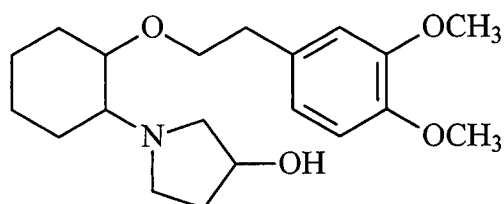
15 Generalmente, cualquier compuesto modulador de canal iónico capaz de tratar o prevenir arritmia o cualquier otra enfermedad o trastorno, incluyendo aquellos descritos en este documento en forma específica, podría utilizarse en los métodos, formulaciones, y formas de dosificación unitaria de la
20 presente invención.

Conforme lo anotado arriba, y en una inclusión específica, el compuesto modulador de canal iónico es el hidrocloreuro de vernakalant, cuyo compuesto tiene la siguiente fórmula:



Hidrocloreuro de Vernakalant

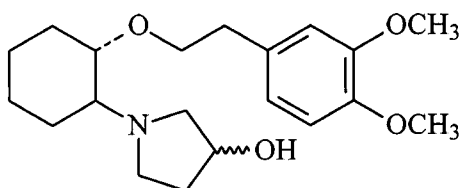
De manera más general, el compuesto modulador de canal iónico es cualquier forma isomérica o forma de sal farmacéuticamente aceptable de vernakalant, según se lo representa mediante la siguiente fórmula (I):



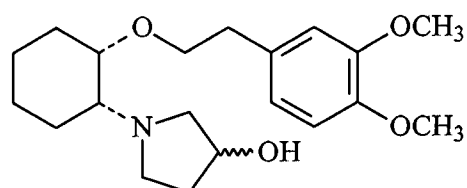
(I)

Incluyendo sus isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados y sus mezclas, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable.

En formas más específicas de la Fórmula (I), el compuesto modulador de canal iónico es una configuración trans-o cis, según se la representa por las Fórmulas (IIa) y (IIb), respectivamente.



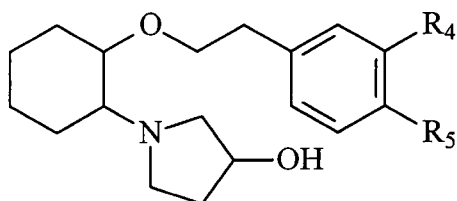
(IIa)



(IIb)

o un solvato o su sal farmacéuticamente aceptable.

En términos más generales de la Fórmula (I), el compuesto modulador de canal iónico es mediante la siguiente fórmula (Ia):

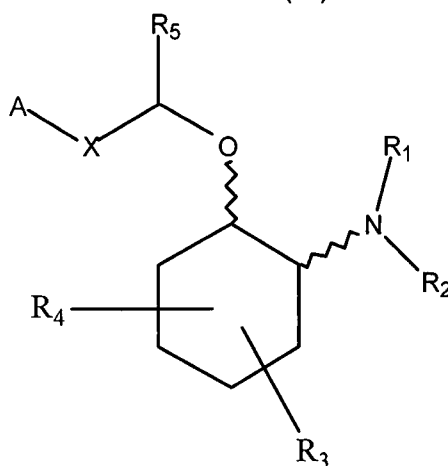


(Ia)

Incluyendo sus isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos asilados y sus mezclas, o un solvato o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde R_4 y R_5 son independientemente seleccionados de hidroxí y alcoxi

5 C_1-C_6 .

En inclusiones adicionales, los compuestos modulares de canal iónico se representan mediante la Fórmula (III):



(III)

10 o un isómero o su sal farmacéuticamente aceptable,

donde, independientemente de cada ocurrencia,

X es seleccionado de $-C(R_6, R_{14})-Y-$, y $-C(R_{13})=CH-$;

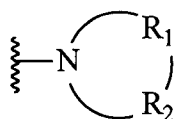
Y es seleccionado de una cadena directa, O , S , y

alquilenos C_1-C_4 ;

15 R_{13} es seleccionado de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo y bencilo;

R_1 y R_2 , al tomarlos juntamente con el átomo de nitrógeno para lo cual ellos se encuentran directamente adheridos en la fórmula (III), forman un anillo denotado por la fórmula (IV):

20



(IV)

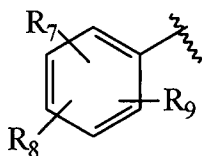
En donde el anillo de la fórmula 8IV) está formado desde el nitrógeno según se muestra así como de tres a nueve átomos de anillo adicionales seleccionados independientemente desde el carbono, nitrógeno, oxígeno, y sulfuro; donde cualquiera de los dos átomos de anillo adyacentes podrán unirse mediante cadenas simples o dobles, y donde uno o más de los átomos de carbono adicionales podrán ser sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxil, hidroxialquilo C₁-C₃, oxo, acilo C₂-C₄, alquilo C₁-C₃, alquilcarboxi C₂-C₄, alcoxi C₁-C₃, alcanoiloxi alcanoiloxi C₁-C₂₀, o podrán ser sustituidos para formar un anillo heterocíclico spiro de cinco o seis miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno y sulfuro; y cualquiera de los dos átomos de anillo de carbono adicionales adyacentes podrán fusionarse a un anillo carbocíclico C₃-C₈, y uno o más de los átomos de anillo de nitrógeno adicionales podrán sustituirse con sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, acilo C₂-C₄, hidroxialquilo C₂-C₄ y alcoxialquilo C₃-C₈; o

R₁ y R₂, al tomarse conjuntamente con el átomo de nitrógeno para lo cual ellos están directamente adheridos en la fórmula (III), podrán formar un sistema de anillo bicíclico seleccionado de 3-azabicyclo[3.2.2]nonan-3-il, 2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-2-il, 3-azabicyclo[3.1.0]-hexan-3-il, y 3-azabicyclo[3.2.0]-heptano-3-il;

R₃ y R₄ están independientemente adheridos al anillo ciclohexano mostrado en la fórmula (III) en las posiciones 3-, 4-, 5- o 6- y son independientemente seleccionados de hidrógeno, hidroxil, alquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆;

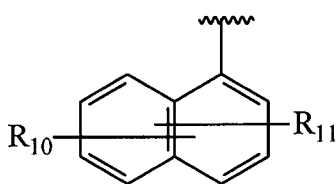
R₅, R₆ y R₁₄ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo y bencilo;

A es seleccionado de alquilo C₅-C₁₂, un anillo carbocíclico C₃-C₁₃, y sistemas de anillo seleccionados de las fórmulas (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) y (X):

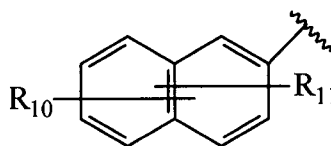


(V)

en donde R₇, R₈ y R₉ son independientemente seleccionados de bromo, cloro, flúor, carboxi, hidrógeno, hidroxil, hidroximetil, metanosulfonamida, nitro, sulfamil, trifluorometil, alcanoiloxi C₂-C₇, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₂-C₇, tioalquilo C₁-C₆ y N(R₁₅,R₁₆) en donde R₁₅ y R₁₆ son independientemente seleccionados de hidrógeno, acetil, metanosulfonil, y alquilo C₁-C₆;

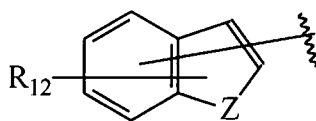


(VI)



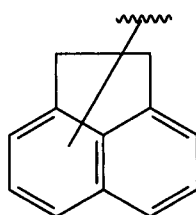
(VII)

en donde R₁₀ y R₁₁ son independientemente seleccionados de bromo, cloro, flúor, carboxi, hidrógeno, hidroxil, hidroximetil, metanosulfonamida, nitro, sulfamil, trifluorometil, alcanoiloxi C₂-C₇, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₂-C₇, tioalquilo C₁-C₆ y N(R₁₅,R₁₆) en donde R₁₅ y R₁₆ son independientemente seleccionados de hidrógeno, acetil, metanosulfonil, y alquilo C₁-C₆;

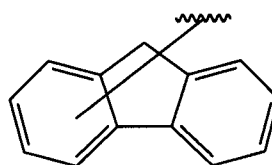


(VIII)

- en donde R_{12} es seleccionado de bromo, cloro, flúor, carboxi, hidrógeno, hidroxí, hidroximetilo, metanosulfonamida, nitro, sulfamil, trifluorometilo, alcanoiloxi C_2-C_7 , alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxicarbonilo C_2-C_7 , tioalquilo C_1-C_6 y $N(R_{15}, R_{16})$ en donde R_{15} y R_{16} son independientemente seleccionados de hidrógeno, acetilo, metanosulfonil, y alquilo C_1-C_6 ; y Z es seleccionado de CH, CH_2 , O, N y S, en donde Z podrá ligarse directamente a "X" según se muestra en la fórmula (III) cuando Z es CH o N, o Z pueda directamente ligarse a R_{17} cuando Z es N, y R_{17} sea seleccionado de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo y bencilo;



(IX)



(X)

- incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados, y sus mezclas.

En inclusiones más específicas de la Fórmula (III), el compuesto modulador de canal iónico es uno o más de los siguientes compuestos:

- (+)-*trans*-[2-(4-morfolinil)-1-(2-naphthenethoxy)]ciclohexano;
- (-)-*trans*-[2-(4-morfolinil)-1-(2-naphthenethoxy)]ciclohexano;
- (+)-*trans*-[2-(4-morfolinil)-1-(1-naphthenethoxy)]ciclohexano;
- (-)-*trans*-[2-(4-morfolinil)-1-(1-naphthenethoxy)]ciclohexano;
- (+)-*trans*-[2-(4-morfolinil)-1-(4-bromophenethoxy)]ciclohexano;
- (-)-*trans*-[2-(4-morfolinil)-1-(4-bromophenethoxy)]ciclohexano;
- (+)-*trans*-[2-(4-morfolinil)-1-[2-(2-naphthoxy)ethoxy]]ciclohexano;
- (-)-*trans*-[2-(4-morfolinil)-1-[2-(2-naphthoxy)ethoxy]]ciclohexano;

- (+)-*trans*-[2-(4-morfolinil)-1-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]]ciclohexano;
 (-)-*trans*-[2-(4-morfolinil)-1-[2-(4-bromofenoxi)etoxi]]ciclohexano;
 (+)-*trans*-[2-(4-morfolinil)-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)]ciclohexano;
 (-)-*trans*-[2-(4-morfolinil)-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)]ciclohexano;
- 5 (+)-*trans*-[2-(1-pirrolidinil)-1-(1-naphtenetoxi)]ciclohexano;
 (-)-*trans*-[2-(1-pirrolidinil)-1-(1-naphtenetoxi)]ciclohexano;
 (+)-*trans*-[2-(4-morfolinil)-1-(2-(benzo[b]tiopen-3-yl)etoxi)]ciclohexano;
 (-)-*trans*-[2-(4-morfolinil)-1-(2-(benzo[b]tiopen-3-yl)etoxi)]ciclohexano;
 (+)-*trans*-[2-(4-morfolinil)-1-(2-(benzo[b]tiopen-4-yl)etoxi)]ciclohexano;
- 10 (-)-*trans*-[2-(4-morfolinil)-1-(2-(benzo[b]tiopen-4-yl)etoxi)]ciclohexano;
 (+)-*trans*-[2-(4-morfolinil)-1-(3-bromofenetoxi)]ciclohexano;
 (-)-*trans*-[2-(4-morfolinil)-1-(3-bromofenetoxi)]ciclohexano;
 (+)-*trans*-[2-(4-morfolinil)-1-(2-bromofenetoxi)]ciclohexano;
 (-)-*trans*-[2-(4-morfolinil)-1-(2-bromofenetoxi)]ciclohexano;
- 15 (+)-*trans*-[2-(4-morfolinil)-1-(3-(3,4-dimetoxifenil)-1-propoxi)]ciclohexano;
 (-)-*trans*-[2-(4-morfolinil)-1-(3-(3,4-dimetoxifenil)-1-propoxi)]ciclohexano;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(4-morfolinil)-1-(3,4-diclorofenetoxi)-ciclohexano;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-ketopirrolidinil)-1-(1-naphtenetoxi)-ciclohexano;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1-acetilpiperazinil)-1-(2-naphtenetoxi)-ciclohexano;
- 20 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-ketopirrolidinil)-1-(2,6-diclorofenetoxi)-ciclohexano;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-[1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]non-7-il]-1-(1-naphtenetoxi)ciclohexano;
 (1R,2S)/(1S,2R)-2-(4-morfolinil)-1-[(2-trifluorometil)fenetoxi]-ciclohexano;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-ketopirrolidinil)-1-[3-(ciclohexilo)propoxi]-ciclohexano;
- 25 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-acetoxipirrolidinil)-1-(1-naphtenetoxi)-ciclohexano;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-hidroxipirrolidinil)-1-(2,6-diclorofenetoxi)-ciclohexano;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-ketopirrolidinil)-1-(2,2-difeniletoxi)-ciclohexano;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-tiazolidinil)-1-(2,6-diclorofenetoxi)-ciclohexano; y
 (1R,2S)/(1S,2R)-2-(3-ketopirrolidinil)-1-(1-naphtenetoxi)-ciclohexano;

incluyendo isómeros enantioméricos y diastereoméricos aislados y sus mezclas; y sales farmacéuticamente aceptables.

Ciertos compuestos de la presente invención contienen al menos dos átomos de carbono asimétricos y, así, existen como enantiómeros y
5 diastereómeros.

A menos que de otro modo se lo anote, la presente invención incluye todas las formas enantioméricas y diastereoméricas de los compuestos de éter aminociclohexilo de la invención. Estereoisómeros puros, mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, y mezclas de diferentes compuestos de la
10 invención se encuentran incluidos dentro de la presente invención. Así, los compuestos de la presente invención podrán ocurrir como racematos, mezclas racémicas y como diastereómeros o enantiómeros individuales con todas las formas isoméricas que se han incluido en la presente invención. Un racemato o mezcla racémica no implica una mezcla 50:50 de estereoisómeros.

La frase "independientemente en cada ocurrencia" pretende decir
15 (i) cuando ocurre cualquier variable más de una vez en un compuesto de la invención, la definición de esa variable en cada ocurrencia es independiente de su definición en toda otra ocurrencia; y (ii) la identidad de una o dos variables distintas (e.j., R_1 dentro del grupo R_1 y R_2) es seleccionada sin relación con la
20 identidad del otro miembro del grupo. Sin embargo, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permitidas únicamente si dichas combinaciones resultan en compuestos estables.

Conforme lo utilizado en este documento, se definen los siguientes términos para tener los siguientes significados, a menos que se los
25 establezca explícitamente de otro modo:

"Sales con adición de ácido" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de las bases libres y que biológicamente o de otro modo no son deseables, están formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido hidroc্লórico, ácido hidrobrómico, ácido sulfúrico,
30 ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o ácidos orgánicos tales como ácido

acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido salicílico
5 y similares.

“Acilo” se refiere a fragmentos de hidrocarburos ramificados o no ramificados terminados por un grupo de carbonilo $-(C=O)-$ que contiene el número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos incluyen acetilo $[CH_3C=O-]$, un acilo C_2 y propionil $[CH_3CH_2C=O-]$, un acilo C_3 .

10 “Alcanoiloxi” se refiere a un sustituyente de éster en donde el oxígeno de éter es el punto de anexo a la molécula. Los ejemplos incluyen propanoiloxi $[(CH_3CH_2C=O-O-)]$, un alcanoiloxi C_3 y etanoiloxi $[CH_3C=O-O-]$, un alcanoiloxi C_2 .

“Alcoxi” se refiere a un átomo-O sustituido por un grupo alquilo, por ejemplo, metoxi $[-OCH_3]$, un alcoxi C_1 .
15

“Alcoxialquilo” se refiere a un grupo alquileo sustituido con un grupo alcoxi. Por ejemplo, metoxietil $[CH_3OCH_2CH_2-]$ y etoximetil $[CH_3CH_2OCH_2-]$ son ambos grupos alcoxialquilo C_3 .

“Alcoxycarbonilo” se refiere a un sustituyente de éster en donde el carbono carbonilo es el punto de anexo a la molécula. Los ejemplos incluyen etoxycarbonilo $[CH_3CH_2OC=O-]$, un alcoxycarbonilo C_3 y metoxycarbonilo $[CH_3OC=O-]$, un alcoxycarbonilo C_2 .
20

“Alquilo” se refiere a un fragmento de hidrocarburo ramificado y no ramificado que contiene el número especificado de átomos de carbono y que tiene un punto de anexo. Los ejemplos incluyen *n*-propil (un alquilo C_3), *iso*-propil (también un alquilo C_3), y *t*-butilo (un alquilo C_4).
25

“Alquileo” se refiere a un radical divalente que es un fragmento de hidrocarburo ramificado o no ramificado que contiene el número especificado de átomos de carbono, y que tiene dos puntos de anexo. Un ejemplo es propileno $[-CH_2CH_2CH_2-]$, un alquileo C_3 .
30

“Alquilcarboxi” se refiere a un fragmento de hidrocarburo ramificado o no ramificado terminado por un grupo de ácido carboxílico [-COOH]. Los ejemplos incluyen carboximetil [HOOC-CH₂-, un alquilcarboxi C₂] y carboxietilo [HOOC-CH₂CH₂-, un alquilcarboxi C₃].

5 “Ariilo” se refiere a grupos aromáticos que tienen al menos un anillo que posee un sistema pi electrón conjugado y que incluye ariilo carbocíclico, ariilo heterocíclico (también conocido como grupos heteroarilos) y grupos biarilos, todos los que pueden ser sustituidos de forma opcional. Los grupos ariilo carbocíclicos son generalmente preferidos en los compuestos de la presente invención, en donde los grupos fenil y naftil son grupos ariilo carbocíclicos preferidos.

“Aralquilo” se refiere a un grupo alquileo en donde uno de los puntos de anexo es para un grupo ariilo. Un ejemplo de un grupo aralquilo es el grupo bencilo [C₆H₅CH₂-, un grupo aralquilo C₇].

15 “Cicloalquilo” se refiere a un anillo, el cual puede estar saturado o insaturado y monocíclico, bicíclico o tricíclico formado enteramente de átomos de carbono. Un ejemplo de un grupo cicloalquilo es el grupo ciclopentenil (C₅H₇-), el cual es un grupo insaturado de carbono cinco (C₅).

“Carbocíclico” se refiere a un anillo que puede ser un anillo ariilo o un anillo cicloalquilo, ambos han sido definidos arriba.

20 “Ariilo carbocíclico” se refiere a grupos aromáticos en donde los átomos que forman el anillo aromático son átomos de carbono. Los grupos ariilo carbocíclicos incluyen grupos monocíclicos carbocíclicos tales como fenil, y grupos ariilo bicíclico carbocíclico tales como naftil, todos los que podrían ser sustituidos de forma opcional.

25 “Heteroátomo” se refiere a un átomo que no es de carbono, en donde el boro, nitrógeno, oxígeno, sulfuro y fósforo son heteroátomos preferidos, y considerando que el nitrógeno, oxígeno y sulfuro son heteroátomos particularmente preferidos en los compuestos de la presente invención.

“Heteroarilo” se refiere a un grupo de arilo que posee de 1 a 9 átomos de carbono y el restante de los átomos son heteroátomos, e incluye aquellos sistemas heterocíclicos descritos en “Manual de Química y Física”, 49th edición, 1968, R.C. Weast, editor; The Chemical Rubber Co., Cleveland, OH. Véase particularmente la Sección C, Reglas para Nombrar a los Compuestos Orgánicos, B. Sistemas Heterocíclicos Fundamentales. Heteroarilos adecuados incluyen furanil, tienil, pridil, pirrolil, pirimidil, pirazinil, imidazolil, y similares.

“Hidroxialquilo” se refiere a un fragmento de hidrocarburo ramificado o no ramificado que lleva un grupo hidroxil (-OH). Los ejemplos incluyen hidroximetil (-CH₂OH, un hidroxialquilo C₁) y 1-hidroxietilo (-CHOHCH₃, un hidroxialquilo C₂).

“Tioalquilo” se refiere a un átomo de sulfuro sustituido por un grupo de alquilo, por ejemplo tiometil (CH₃S-, un tioalquilo C₁).

“Modulador” en relación con la actividad de un canal iónico quiere decir que la actividad del canal iónico podrá ser ya sea incrementada o disminuida en respuesta a la administración de un compuesto o composición o método de la presente invención. Así, el canal iónico podrá activarse, con el fin de transportar más iones, o podrá bloquearse, de tal manera que menos iones o ninguno sean transportados por el canal.

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales de los compuestos de la presente invención derivadas de la combinación de dichos compuestos y una base de ácido orgánico o inorgánico (sales con adición de ácido) o una base orgánica o inorgánica (sales con adición de base). Los compuestos de la presente invención podrán utilizarse ya sea en la base libre o formas de sal, considerando que ambas formas están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos moduladores representativos de canal iónico son divulgados de forma más específica en la Patente Estadounidense No. 7,057,053 y la Patente Estadounidense No. 7,345, 087, las cuales se

encuentran íntegramente incorporadas en este documento por referencia. Además, los métodos de síntesis y producción de compuestos moduladores de canal iónico de la presente invención se encuentran descritos, *e.j.*, en la Patente Estadounidense No. 7,259,184 y en las Series de Aplicación de la
5 Patente Estadounidense Nos. 10/838,470, 11/757,880, 11/690,361, 11/719,737, y 11/455,280, las cuales se encuentran íntegramente incorporadas en este documento por referencia.

B. Métodos para Prevención de Arritmia Utilizando Compuestos Moduladores de Canal Iónico en Base a Genotipo GYP2D6

10 En ciertas inclusiones, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno, *e.j.* una arritmia, conteniendo la provisión de sujetos o pacientes (*e.j.* mamíferos o animales de sangre caliente, incluyendo humanos y otros animales) con el compuesto modulador de canal iónico que es metabolizado por el producto de
15 genes del gen CYP2D6 (tales como, pero sin limitarse a, hidrocloreuro de vernakalant), cuyos métodos podrán incluir la determinación del genotipo CYP2D6 del mamífero, *e.j.*, ya sea que el paciente sea un DM CYP2D6 o AM.

Según lo descrito arriba, la mayoría de individuos posee actividad CYP2D6 normal y son referidos como amplios metabolizadores (AMs). Sin
20 embargo, ciertos individuos pierden la actividad de enzima CYP2D6, debido a las mutaciones inactivas en ambas copias del gen CYP2D6, y son incapaces de metabolizar fármacos que requieren la enzima CYP2D6. Estos individuos son referidos como débiles metabolizadores (DMs) de CYP2D6. Además, los individuos que poseen actividad ligeramente reducida, *e.j.* debido a la
25 inactivación de un simple gen CYP2D6, son referidos como metabolizadores intermedios, y los individuos con actividad de enzima incrementada, en parte debido a las duplicaciones de genes, son referidos como rápidos metabolizadores.

Mientras que los presentes métodos ejemplifican, en particular, los métodos para el tratamiento o prevención dirigidos a AM o DMs, el experto entenderá que estos métodos podrán adaptarse para metabolizadores intermedios y rápidos. En vista de que los metabolizadores intermedios poseen actividad de enzima CYP2D6 reducida, los métodos descritos en este documento con respecto a DMs podrán también aplicarse a metabolizadores intermedios. Además, en virtud de que los rápidos metabolizadores han incrementado la actividad de enzima CYP2D6, los métodos descritos en este documento podrán adaptarse fácilmente para su aplicación en rápidos metabolizadores.

Por ejemplo, de acuerdo con varias inclusiones de los métodos de la presente invención, el genotipo CYP2D6 podrá determinarse por la identificación de un paciente como un DM, un AM, un metabolizador intermedio, o un rápido metabolizador. Además, los métodos de la presente invención podrán utilizarse, en una inclusión, para excluir ya sea a metabolizadores intermedios o rápidos. De conformidad, los métodos de la presente invención no están limitados a AMs y DMs, sin embargo podrán también practicarse en metabolizadores intermedios y rápidos metabolizadores.

En ciertas inclusiones, en DMs y/o metabolizadores intermedios se podrá administrar en cantidad reducida un compuesto modulador de canal iónico comparada con la cantidad administrada a un AM. En otra inclusión, se podrá administrar a un rápido metabolizador una cantidad incrementada de compuesto modulador de canal iónico comparada con la cantidad administrada a un AM. La cantidad reducida o incrementada podrá ser la cantidad total administrada en cualquier momento y en cualquier día, o podrá referirse a la duración de tiempo en que se administra el compuesto modulador de canal iónico.

Según lo anotado arriba, la presente invención se base, en parte, al descubrimiento de que los DMs CYP2D6 acumulan una concentración más

alta de compuestos moduladores de canal iónico de la presente invención que los AMs. De conformidad, podrá ser necesario conocer, o determinar, el estado CYP2D6 de un mamífero antes de administrarle un compuesto de canal iónico, particularmente si el compuesto de canal iónico es metabolizado por CYP2D6 y
5 va a ser administrado por un período de tiempo prolongado.

Así, en una inclusión, la presente invención incluye métodos para el tratamiento o prevención de arritmia en un mamífero que comprende la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto modulador de canal iónico de la presente invención, en donde el
10 mamífero es conocido o está determinado como un débil metabolizador (DM) de citocromo P450(CYP)2D6 o un amplio metabolizador (AM) de citocromo P450(CYP)2D6. En otra inclusión, se divulga un método para el tratamiento o prevención de arritmia en un mamífero que comprende la determinación de si el mamífero es un débil metabolizador (DM) de citocromo P450(CYP)2D6 o un
15 amplio metabolizador (AM) de citocromo P450(CYP)2D6, y la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto modulador de canal iónico de la presente invención. En ciertas inclusiones, la cantidad terapéuticamente efectiva administrada a un DM es menor que la cantidad terapéuticamente efectiva administrada a un AM. En inclusiones
20 particulares, el compuesto modulador de canal iónico es administrado vía oral en una o más dosificaciones. En inclusiones relacionadas, el compuesto modulador de canal iónico es administrado a largo plazo o en forma crónica.

En otras inclusiones, la presente invención proporciona métodos específicos para el tratamiento ya sea de AMs o DMs. En una inclusión, la
25 presente invención incluye un método para el tratamiento o prevención de arritmia en un mamífero que es un débil metabolizador (DM) de citocromo P450(CYP)2D6, comprendiendo la identificación del mamífero como un DM de citocromo P450(CYP)2D6, y la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto modulador de canal iónico de la
30 presente invención. En una inclusión relacionada, la presente invención

también incluye un método para el tratamiento o prevención de arritmia en un mamífero que es un amplio metabolizador (AM) de citocromo P450(CYP)2D6, comprendiendo la identificación del mamífero como un AM de citocromo P450(CYP)2D6 EM, y la administración al mamífero de una cantidad
5 terapéuticamente efectiva de un compuesto modulador de canal iónico de la presente invención.

En inclusiones adicionales, la presente invención proporciona métodos para identificar a un paciente a quien se administra un compuesto modulador de canal iónico para tratar o prevenir cualquier enfermedad o
10 trastorno descrito en este documento (e.j. arritmia). En ciertas circunstancias, tales como administración a largo plazo o crónica, se podría requerir administrar únicamente los compuestos moduladores de canal iónico a pacientes que son DMs. Así, de conformidad con una inclusión, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir arritmia en un
15 mamífero, comprendiendo la determinación de si el mamífero es un débil metabolizador (DM) de citocromo P450(CYP)2D6 o un amplio metabolizador (AM) de citocromo P450(CYP)2D6, y la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto modulador de canal iónico de la presente invención en caso de que el mamífero sea un AM de
20 citocromo P450(CYP)2D6.

En una inclusión relacionada, la presente invención también incluye un método para excluir a un mamífero del tratamiento con un compuesto modulador de canal iónico que es metabolizado por citocromo P450(CYP)2D6, comprendiendo la determinación de si el mamífero es un débil
25 metabolizador (DM) de citocromo P450(CYP)2D6, y la no administración al mamífero de un compuesto modulador de canal iónico que es metabolizado por citocromo P450(CYP)2D6 en caso de que el mamífero sea un DM. Este método podrá practicarse para excluir a DMs del tratamiento con compuestos moduladores de canal iónico de conformidad con los métodos de la presente
30 invención. En inclusiones particulares, un DM es excluido de la administración

crónica a largo plazo de un compuesto modulador de canal iónico, sin embargo no está excluido de la administración a corto plazo del compuesto de canal iónico.

En otro aspecto, la presente invención incluye métodos para
5 incrementar la biodisponibilidad en un mamífero de un compuesto modulador de canal iónico que es metabolizado por citocromo P450, comprendiendo la administración a dicho mamífero del compuesto modulador de canal iónico en combinación con una cantidad efectiva del compuesto inhibidor de citocromo P450, incluyendo los compuestos inhibidores CYP2D6. Los dos compuestos
10 podrán administrarse al mismo o en diferentes momentos. Una variedad de compuestos inhibidores de citocromo P450 se conocen en el arte, y cualquiera de estos o cualquier compuesto inhibidor P450 no descubierto podrán utilizarse de conformidad con los métodos de la presente invención. Estos compuestos podrán ser, e.j. proteínas, polipéptidos, moléculas pequeñas, polinucleótidos
15 (e.j. simples o de doble cadena), etc. Los ejemplos de compuestos inhibidores P450 específicos están provistos en la Publicación de la Solicitud de la Patente Estadounidense No. 20040224960. Ellos podrán incluir también agentes que elijan al gen o al P450 codificador de mRNA, tales como RNA antisentido o moléculas siRNA que ligan específicamente al gen CYP2D6 o mRNA.

En inclusiones relacionadas, los métodos de la presente
20 invención podrán además incluir el paso para determinar la concentración del plasma de la sangra o la concentración mínima media del agente modulador de canal iónico que se ha administrado en un mamífero, en uno o más veces posteriores a la administración o durante el curso de la misma. Este paso es
25 útil para monitorear el nivel de un modulador de canal iónico a fin de determinar o mantener una cantidad efectiva, tal como una de aquellas concentraciones descritas en este documento.

1. Genotipos CYP2D6

El término "citocromo P450," conforme lo utilizado en este documento, se refiere a una familia de enzimas encontrada en mamíferos que modula varias funciones fisiológicas. En mamíferos, estas enzimas se encuentran en diversos tejidos. Aproximadamente 30 de las enzimas en la familia del citocromo P450 se encuentran principalmente en el retículo endoplasmático de hepatocitos en el hígado y en el intestino delgado, con cantidades más pequeñas encontradas en los riñones, pulmones y cerebro (E. L. Michalets, *Revisión de la Terapéutica, Actualización: Interacciones de fármacos de citocromo P450 clínicamente significativas*, 1998, 18(1), pp. 84-122; T. F. Woolf, *Manual sobre el Metabolismo de Fármacos*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999).

Más de 200 genes de citocromo P450 que codifican los productos involucrados en la fase I del metabolismo han sido identificados. Existen múltiples formas de estos genes P450, y cada una de las formas individuales muestran grados de especificidad hacia químicos individuales en las clases de compuestos arriba indicados. En algunos casos, un sustrato, ya sea un fármaco o carcinógeno, es metabolizado por más de uno de los citocromos P450. Polimorfismos genéticos de citocromos P450 resultan en subpoblaciones fenotípicamente distintas que difieren en su habilidad para metabolizar fármacos particulares y otros compuestos químicos. Como aquellos expertos en el arte entenderán, estas diferencias fenotípicas poseen importantes implicaciones para la selección de fármacos para cualquier paciente. Por ejemplo, algunos individuos podrán tener un defecto en una enzima requerida para la desintoxicación de un fármaco particular, mientras que algunos individuos podrán perder una enzima requerida para la conversión del fármaco a una forma metabólicamente activa. Además, los individuos que pierden una enzima de biotransformación a menudo son susceptibles a cánceres provenientes de químicos ambientales debido a la incapacidad para desintoxicar los químicos (véase Eichelbaum *et al.*, (1992) *Cartas sobre*

Toxicología 64165: 155-122). De conformidad, es ventajoso identificar a los individuos que tienen deficiencia particularmente de enzima P450.

El citocromo P450 2D6 (or P45011D6), también conocido como hidroxilasa debrisoquina, es el mejor polimorfo P450 caracterizado en la población humana (véase, e.g., Gonzalez *et al.* (1998) *Naturaleza* 331:442-446). El gen de citocromo P450 2D6 representa una mayor enzima metabolizadora de fármaco en Fase I y está involucrado en el metabolismo de numerosos fármacos. Mientras que CYP2D6 contribuye en solo aproximadamente el 1.5% de la proteína P450 presente en el hígado humano, es responsable de aproximadamente el 24% de la actividad metabólica del fármaco P450 (véase, Wolf & Smith (2000) *Brit Med Bull* 55: 366-386; *Lancet*: 584-586 (1977); *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 16: 183-187 (1979); y *Genomics* 2: 174-179 (1988); *Naturaleza* 331: 442-446 (1998).

La variación genética de este locus del gen resulta en varias actividades enzimáticas modificadas de este gen con la mayoría de individuos que poseen actividad normal (amplios metabolizadores; AMs), algunos individuos que poseen actividad ligeramente reducida (metabolizadores intermedios) y algunos individuos con actividad enzimática incrementada, en parte debido a las duplicaciones genéticas (metabolizadores rápidos). Los individuos que pierden la actividad de enzimas, debido a las mutaciones inactivas en ambas copias del gen CYP2D6, son incapaces de metabolizar fármacos que requieren la enzima CYP2D6 y son referidos como débiles metabolizadores de CYP2D6 (DMs).

Un número de mutaciones en el gen CYP2D6 que resulta en fenotipos metabolizadores débiles o intermedios, dependiendo únicamente de si una o más copias del gen CYP2D6 se ven afectadas por la mutación, han sido recientemente divulgados (véase, por ejemplo, Patente Estadounidense No. 5,648,482; *DNA* 8:1-13 (1989); *Bioquímica* 27: 5447-5454 (1988); *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 5240-5243 (1988) y Publicación de la Solicitud de Patente Estadounidense No. 20030083485.). Se ha reportado un fenotipo de

DM cuyo comportamiento es como un rasgo recesivo autosómico con una incidencia entre 5 y 10% en la población blanca de América del Norte y Europa. Los DMs generalmente exhiben cantidades insignificantes de actividad de citocromo P450 2D6. Las diferencias genéticas en el citocromo P450 2D6 podrán asociarse con el riesgo incrementado del desarrollo de enfermedades originadas por el ambiente y la ocupación (véase , Gonzalez & Gelboin (1993) Salud Toxicológica y Ambiental 40: 289-308).

El genotipo CYP2D6 de un paciente, e.j. ya sea que el paciente es un AM o un DM, podrá determinarse mediante una variedad de métodos y ensayos conocidos en el arte. En inclusiones particulares, estos métodos involucran la examinación de la actividad enzimática de CYP2D6 en un paciente o una muestra biológica obtenida de un paciente, o mutación genética asociada con DM en un paciente. En inclusiones particulares, los perfiles metabólicos del paciente son evaluados con DM en un paciente. En inclusiones particulares, los perfiles metabólicos de un paciente son evaluados con bioensayos después de un sondeo de la administración de fármacos (véase, por ejemplo, Patentes Estadounidenses Nos. 5,891,696 y 5,989,844). Por ejemplo, un débil metabolizador de fármacos con un defecto 2D6 está identificado por la administración de uno de los fármacos probados, debrisoquina, esparteína o dextrometorfan, a continuación de los análisis de orina en una proporción de fármaco no modificado a fármaco modificado. Los DMs muestran acumulación fisiológica de fármacos no modificados y poseen una alta proporción metabólica de fármaco probado para metabolizar según lo comparado con AMs.

La presencia de un polimorfo o mutación genética asociada con DMs podráñ.- determinarse por detección genética utilizando técnicas básicas moleculares biológicas, incluyendo, e.j. el tiempo real de la reacción de la cadena de la polimerasa, secuencia de los genes, y primera extensión. Ciertas mutaciones genéticas inactivas de CYP2D6 han sido identificadas (véase Gough *et al.* (1990) *Naturaleza* 347: 773-6; y Heim & Meyer (1990) *Lancet* 336:

529-32), y la identificación de la presencia de cualquiera de estos podrá utilizarse para determinar si un paciente es un DM. Sin embargo, es probable que existan muchas otras variaciones polimórficas de gen inactivo de CYP2D6 y también se contempla la detección de cualquiera de éstas. La detección
5 genética puede también realizarse al analizar ya sea las mutaciones inactivas de genes o polimorfos estrechamente vinculados encontrados en relación con dichas mutaciones.

El genotipo CYP2D6 de un sujeto, *e.g.*, ya sea que el sujeto es un AM o un DM, podrá también determinarse preguntando al sujeto u otro
10 individuo que ha tenido dicha experiencia, o tomando referencia de registros médicos u otros.

C. Métodos para Prevenir Arritmia Utilizando Formulaciones Vía Oral de Compuestos Moduladores de Canal Iónico

15

En cierta inclusión, la presente invención proporciona métodos para prevenir arritmia en sujetos o pacientes (*e.j.*, mamíferos o animales de sangre caliente, incluyendo humanos u otros animales) en riesgo de arritmia, al administrar a dichos sujetos una cantidad efectiva de una formulación de
20 liberación controlada de un compuesto modulador de canal iónico, tal como, hidrocloreuro de vernakalant. En inclusiones particulares, los métodos de la invención se utilizan para prevenir o posponer la aparición o recurrencia de una arritmia. En una inclusión, el sujeto es un amplio metabolizador CYP2D6.

Los métodos de la presente invención podrán utilizarse para
25 prevenir arritmia en un sujeto que se sometió previamente a una o más arritmias, o en un sujeto en riesgo de una arritmia. Por ejemplo, en una inclusión particular, los métodos de la presente invención se utilizan para prevenir una arritmia post-operativa (*e.g.*, posterior a una cirugía cardíaca tal como CABG). En otra inclusión, los métodos de la presente invención se

utilizan para prevenir la recurrencia de arritmia, e.j., una arritmia recurrente, en un sujeto que previamente haya sufrido una o más arritmias. En inclusiones particulares, los métodos podrán utilizarse también para tratar o prevenir fibrilación auricular sostenida (fibrilación auricular por más de 72 horas o por menor a 6 meses) y fibrilación auricular crónica.

En inclusiones particulares, el agente modulador de canal iónico, e.g., hidrocloreuro de vernakalant, es administrado al paciente vía oral. En ciertas inclusiones, una dosificación efectiva administrada oralmente (e.j. vía oral) de hidrocloreuro de vernakalant para la prevención de una arritmia, (e.g. más de 90 días) es mayor a 300 mg b.i.d. o mayor a 600 mg por día. Por ejemplo, una dosificación oral efectiva de hidrocloreuro de vernakalant podrá ser en un rango mayor a 300 mg b.i.d. y hasta 900 mg b.i.d. En otras inclusiones, podría ser en un rango mayor a 300 mg b.i.d y hasta 600 b.i.d. En una inclusión, una dosificación oral efectiva de hidrocloreuro de vernakalant es de aproximadamente 500 mg b.i.d., aproximadamente 600 mg b.i.d., aproximadamente 700 mg b.i.d., aproximadamente 800 mg b.i.d., o aproximadamente 900 mg b.i.d. Conforme lo mostrado en ejemplos anexos, una dosificación de aproximadamente 500 mg b.i.d. previnieron significativamente la recurrencia de AF en más de 90 días.

En inclusiones particulares, se administra el compuesto modulador de canal iónico por largo plazo, de forma crónica o regular, e.j. para prevenir arritmia en un mamífero. Dicha administración a largo plazo o de tipo crónico podrá ser, e.g., al menos por 90 minutos, al menos por 2 horas, al menos por 3 horas, al menos por 4 horas, al menos por 8 horas, al menos por 12 horas, al menos por 24 horas, al menos por 48 horas, al menos por 3 días, al menos por 4 días, al menos por 5 días, al menos por 6 días, al menos por una semana, al menos por 2 semanas, al menos por un mes, al menos por 2 meses, al menos por 4 meses, al menos por 6 meses, al menos por un año, al menos por 2 años, o mayor a 2 años. En una inclusión, el tratamiento a largo plazo se caracteriza por la administración por 3 días o más, en virtud de que

este tiempo aproximado en el que los compuestos moduladores de canal iónico llegan a estabilizar los niveles de plasma con una dosificación vía oral dos veces al día.

En inclusiones relacionadas para prevenir una enfermedad o trastorno, e.g., una arritmia, el compuesto modulador de canal iónico es administrado por lo menos una semana a un año, lo cual podrá ser, e.g. con posterioridad a una cirugía o una arritmia. Dichos métodos son particularmente útiles en la prevención de arritmia post-quirúrgica o la recurrencia de arritmia. En varias inclusiones, el compuesto modulador de canal iónico se administra al mamífero en una o más dosis de duración de la administración. En ciertas inclusiones, el compuesto modulador de canal iónico es administrado oralmente utilizando una formulación de liberación controlada o una forma de dosificación unitaria que han sido descritas en este documento.

15 D. Vías para Administración y Dosificación

Los compuestos moduladores de canal iónico pueden administrarse de conformidad con los métodos de la presente invención en un régimen de dosificación terapéuticamente efectivo. Se selecciona la cantidad y frecuencia de dosificación para crear un nivel efectivo del agente sin efectos nocivos. La cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención dependerá de la vía de administración, el tipo de animal de tipo de sangre caliente que se está tratando, y las características físicas del animal específico de sangre caliente bajo consideración. Estos factores y su relación para determinar esta cantidad son bien conocidos para los expertos en las artes médicas. Esta cantidad y el método de administración podrán diseñarse para lograr una eficacia óptima pero dependerá de factores como peso, dieta, medicación concurrente y otros factores que aquellos expertos en las artes médicas reconocerán.

Los métodos de la presente invención podrán practicarse mediante la administración del compuesto modulador de canal iónico en una, dos o más dosis. Por ejemplo, en ciertas inclusiones, un compuesto modulador de canal iónico es administrado en una sola dosis, en dosis repetidas, o por

5 infusión continua durante un período de tiempo. En una inclusión, el compuesto modulador de canal iónico es administrado durante un largo periodo de tiempo, e.g. mayor a 48 horas, o en forma crónica. En otra inclusión, el compuesto modulador de canal iónico es administrado por un corto periodo de tiempo, e.g., menor a 90 minutos.

10 En inclusiones particulares, la cantidad del compuesto modulador de canal iónico administrada generalmente se ubicará en un rango desde una dosificación de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg/kg/día, y comúnmente desde aproximadamente 0.1 a 10 mg/kg al administrársela vía oral o intravenosa para efectos anti arrítmicos. En inclusiones particulares,

15 una dosificación es 5 mg/kg o 7.5 mg/kg. En varias inclusiones, el compuesto modulador de canal iónico es administrado en una dosificación de aproximadamente 50-2500 mg por día, 100-2500 mg/diario, 300-1800 mg/diario o 500-1800 mg/diario. En una inclusión, la dosificación es entre aproximadamente 100 a 600 mg/diario. En otra inclusión, la dosificación es

20 entre aproximadamente 300 y 1200 mg/diario. En inclusiones particulares, el compuesto modulador de canal iónico es administrado en una dosificación de 100 mg/diario, 300 mg/diario, 600 mg/diario, 1000 mg/diario, 1200 mg/diario, o 1800 mg/diario, en una o más dosis por día (e.j., cuando las dosis combinadas alcanzan la dosificación diaria deseada). En inclusiones relacionadas, una

25 dosificación es 100 mg bid, 150 mg bid, 300 mg bid, 500 mg bid, 600 mg bid, o 900 mg b.i.d. En inclusiones particulares, estas dosificaciones son administradas vía oral a un sujeto en riesgo de arritmia, para prevenir dicha arritmia. En inclusiones particulares, estas dosificaciones son administradas a un paciente AM. Los ejemplos de otras dosificaciones y regímenes de

30 dosificación apropiados se encuentran descritos, e.g. en las Patentes

Estadounidenses Nos. 11/667,139, 11/832,580, 60/916,129, y 60/953,431. En inclusiones particulares, el compuesto modulador de canal iónico es administrado en dosis repetida, y la dosificación inicial y subsiguientes dosificaciones podrán ser las mismas o diferentes.

5 En ciertas inclusiones, un compuesto modulador de canal iónico es administrado para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, e.g. arritmia, en una simple dosificación de 0.1 a 10 mg/kg o 0.5 a 5 mg/kg. En otras inclusiones, un compuesto modulador de canal iónico es administrado para prevenir una enfermedad o trastorno, e.g. arritmia incluyendo su
10 recurrencia, en una dosificación de 0.1 a 50 mg/kg/diaria, 0.5 a 20 mg/kg/diario, o 5 a 20 mg/kg/diario.

 En inclusiones particulares de dosificación repetida, e.g. para tratar arritmias, la primera dosificación es 3.0 a 5.0 mg/kg, y una segunda dosificación es 0.5 a 2.0 mg/kg o 1.0 a 2.0 mg/kg. En inclusiones relacionadas,
15 una primera dosificación es 2.0 mg/kg, y una segunda dosificación es 0.5 mg/kg. En otra inclusión, una primera dosificación es 4 mg/kg, y una segunda dosificación es 1.0 mg/kg. En otra inclusión, una primera dosificación es 2 mg/kg, y una segunda dosificación es 3.0 mg/kg. En una inclusión adicional, una primera dosificación es 0.5 mg/kg, y una segunda dosificación es 1.0
20 mg/kg. En una inclusión, una primera dosificación es 3.0 mg/kg, y una segunda dosificación es 2.0 mg/kg. En otras inclusiones de dosificación repetida, la primera y segunda dosificaciones son entre 0.1 a 10 mg/kg. Por ejemplo, la primera dosificación es 0.1 a 5 mg/kg, y la segunda dosificación es 0.5 a 10 mg/kg; la primera dosificación es 1 a 5 mg/kg, y la segunda dosificación es 1 a 5 mg/kg; la primera dosificación es 1 a 3 mg/kg, y la
25 segunda dosificación es 1 a 5 mg/kg; la primera dosificación es 1 a 3 mg/kg, y la segunda dosificación es 1 a 5 mg/kg; o la primera dosificación es 0.5 mg/kg seguida de una segunda dosificación de 1.0 mg/kg.

 En ciertas inclusiones, particularmente en su administración para
30 tratar una arritmia, la segunda dosificación no es administrada si el mamífero a

quien se está administrando el compuesto cambia a ritmo sinusal después de la primera dosificación. En ciertas inclusiones, el compuesto modulador de canal iónico se administra vía oral o intravenosa, e.g. por infusión por un período de tiempo de, e.g. 10 minutos a 90 minutos.

- 5 En otras inclusiones relacionadas, un compuesto modulador de canal iónico se administra por infusión continua, e.g. en una dosificación de entre aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg/hr por un período de tiempo. Mientras pueda variar el periodo de tiempo, en ciertas inclusiones el período de tiempo podrá ser entre aproximadamente 10 minutos a
- 10 aproximadamente 24 horas o entre aproximadamente 10 minutos a aproximadamente tres días.

- En inclusiones particulares, los métodos de la presente invención involucran la administración al mamífero de una cantidad del compuesto modulador de canal iónico suficiente para lograr una total concentración del
- 15 compuesto modulador de canal iónico en el plasma sanguíneo del sujeto con un C_{max} de entre aproximadamente 0.1 $\mu\text{g/ml}$ y aproximadamente 20 $\mu\text{g/ml}$, entre aproximadamente 0.3 $\mu\text{g/ml}$ y aproximadamente 15 $\mu\text{g/ml}$, o entre aproximadamente 0.3 $\mu\text{g/ml}$ y aproximadamente 20 $\mu\text{g/ml}$ por el mismo tiempo. En ciertas inclusiones, una dosificación oral es una cantidad suficiente para
- 20 lograr una concentración de plasma sanguíneo (C_{max}) de entre aproximadamente 0.1 $\mu\text{g/ml}$ a aproximadamente 5 $\mu\text{g/ml}$ o entre aproximadamente 0.3 $\mu\text{g/ml}$ a aproximadamente 3 $\mu\text{g/ml}$. En ciertas inclusiones, una dosificación intravenosa es una cantidad suficiente para lograr una concentración de plasma sanguíneo (C_{max}) de entre aproximadamente 1
- 25 $\mu\text{g/ml}$ a aproximadamente 10 $\mu\text{g/ml}$ o entre aproximadamente 2 $\mu\text{g/ml}$ y aproximadamente 6 $\mu\text{g/ml}$.

- En una inclusión relacionada, la concentración total del compuesto modulador de canal iónico en el plasma sanguíneo del sujeto tiene una concentración mínima media de menos de aproximadamente 20 $\mu\text{g/ml}$,
- 30 menos de aproximadamente 10 $\mu\text{g/ml}$, menos de aproximadamente 1 $\mu\text{g/ml}$,

menos de aproximadamente .5 ug/ml, menos de aproximadamente .2 ug/ml, o menos de aproximadamente 0.1 ug/ml y/o una concentración en estado estacionario de menos de aproximadamente 20 µg/ml, menos de aproximadamente 10ug/ml, menos de aproximadamente 1 ug/ml, menos de aproximadamente .5 ug/ml, menos de aproximadamente .2 ug/ml, o menos de aproximadamente 0.1 ug/ml. En una inclusión particular, la concentración total del compuesto modulador de canal iónico en el plasma sanguíneo del sujeto tiene una concentración mínima media de menos de aproximadamente 10 µg/ml y/o una concentración en estado estacionario de menos de aproximadamente 10 µg/ml.

En una inclusión, la total concentración del compuesto modulador de canal iónico en el plasma sanguíneo del sujeto tiene una concentración mínima media de entre aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 10 µg/ml, entre aproximadamente 100 ng/ml y aproximadamente 1 µg/ml, o entre aproximadamente 0.3 µg/ml y aproximadamente 3 µg/ml. En otra inclusión, la concentración total del compuesto modulador de canal iónico en el plasma sanguíneo del sujeto tiene una concentración mínima media de entre aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 10 µg/ml y/o una concentración en estado estacionario de entre aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 10 µg/ml. En una inclusión, la concentración total del compuesto modulador de canal iónico en el plasma sanguíneo del sujeto tiene una concentración mínima media de entre aproximadamente 0.3 µg/ml y aproximadamente 3 µg/ml y/o una concentración en estado estacionario de entre aproximadamente 0.3 µg/ml y aproximadamente 3 µg/ml.

En inclusiones particulares, los métodos de la presente invención involucran la administración al mamífero de una cantidad del compuesto modulador de canal iónico suficiente para alcanzar una concentración de plasma sanguíneo descrita anteriormente por al menos algún tiempo. En inclusiones particulares de la presente invención, la cantidad efectiva del compuesto modulador de canal iónico, la concentración de plasma sanguíneo

del compuesto modulador de canal iónico, o la concentración mínima media del compuesto modulador de canal iónico es alcanzada o mantenida, e.g. por al menos 15 minutos, al menos 30 minutos, al menos 45 minutos, al menos 60 minutos, al menos 90 minutos, al menos 2 horas, al menos 3 horas, al menos 4 horas, al menos 8 horas, al menos 12 horas, al menos 24 horas, al menos 48 horas, al menos 3 días, al menos 4 días, al menos 5 días, al menos 6 días, al menos una semana, al menos 2 semanas, al menos un mes, al menos 2 meses, al menos 4 meses, al menos 6 meses, al menos un año, al menos 2 años, o más de 2 años.

10 En una inclusión relacionada, los métodos de la presente invención podrán además incluir el paso para determinar la concentración de plasma sanguíneo o la concentración mínima media del agente modulador de canal iónico en un mamífero a quien se le ha administrado en una o más ocasiones posteriores a la administración o durante el curso de la
15 administración (e.g., en pacientes DM). Este paso podrá ser útil para monitorear el nivel de modulación del canal iónico a fin de determinar o mantener una cantidad efectiva, tal como una de aquellas concentraciones descritas en este documento.

 En inclusiones particulares, el compuesto modulador de canal
20 iónico se administra por largo plazo, de forma crónica o regular, e.g. para prevenir arritmia en un mamífero. Dicha administración a largo plazo o de tipo crónico podrá ser, e.g. al menos por 90 minutos, al menos 2 horas, al menos 3 horas, al menos 4 horas, al menos 8 horas, al menos 12 horas, al menos 24 horas, al menos 48 horas, al menos 3 días, al menos 4 días, al menos 5 días,
25 al menos 6 días, al menos una semana, al menos 2 semanas, al menos un mes, al menos 2 meses, al menos 4 meses, al menos 6 meses, al menos un año, al menos 2 años, o por más de 2 años. En una inclusión, el tratamiento a largo plazo se caracteriza por la administración para 3 días o más, ya que este es un tiempo aproximado en el que los compuestos moduladores de canales

iónicos alcanzan niveles de plasma en estado estacionario con dosis orales dos veces al día.

En inclusiones particulares para prevenir una enfermedad o trastorno, e.g. una arritmia, el compuesto modulador de canal iónico es administrado por al menos una semana a un año, lo cual podrá ser, e.g. posterior a una cirugía o una arritmia. Dichos métodos son particularmente útiles en la prevención de arritmia post-quirúrgica o recurrencia de arritmia. En varias inclusiones, el compuesto modulador de canal iónico es administrado al mamífero en dos o más dosis durante el tiempo de administración. En inclusiones particulares, el compuesto modulador de canal iónico es administrado vía oral para uso a largo plazo o de forma crónica.

Conforme lo reconocido por la presente invención, la cantidad del compuesto modulador de canal iónico administrado para alcanzar o mantener los niveles de plasma sanguíneo anteriores o las concentraciones medias en bruto podrá ser diferente cuando sea administrada a un paciente DM según lo comparado con un paciente AM, ya que el paciente DM no metaboliza el compuesto modulador de canal iónica tan rápidamente como el paciente AM. Un experto en el arte reconocerá que la dosificación efectiva para pacientes DM usualmente no será diferente a la dosis efectiva para pacientes AM cuando sea administrada en un solo bolo o en un tratamiento a corto plazo, tal como aquellos descritos para i.v. la administración de cardioversión posterior a una arritmia. Sin embargo, la dosis efectiva para pacientes DM podrá ser significativamente menor para tratamientos a largo plazo o de tipo crónico, e.g. para la prevención de arritmia o recurrencia de arritmia.

Así, en ciertas inclusiones de la presente invención, a un paciente DM se le administra una dosificación o cantidad efectiva del compuesto modulador de canal iónico, e.g. por día, que es significativamente menor que la dosificación o cantidad efectiva administrada a un paciente AM. En inclusiones particulares, la cantidad efectiva administrada a un paciente DM es menor que

el 75%, menor que 50% o menor que 25% de la cantidad efectiva administrada a un paciente AM. Generalmente, la administración a largo plazo o de tipo crónico se realiza mediante administración oral. En inclusiones particulares, la dosificación efectiva alcanza niveles de plasma sanguíneo o concentración
5 mínima media del compuesto modulador de canal iónico descrito anteriormente. Estas pueden determinarse fácilmente utilizando procedimientos rutinarios, incluyendo aquellos descritos en este documento y en la Serie de la Solicitud de la Patente Estadounidense No. 10/838,470.

En inclusiones particulares de los métodos de la presente
10 invención, la administración es mediante una vía seleccionada del grupo que consiste de: oral, tópica, parenteral, sublingual, rectal, vaginal e intranasal. En varias inclusiones, la administración parenteral es por inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección epidural, inyección intrasternal, o infusión.

15 En varias inclusiones, la administración oral comprende la administración de una forma de dosificación oral seleccionada de un polvo, un gránulo, un comprimido, una píldora, una cápsula, un sello, una goma de mascar, una oblea, y una pastilla. En ciertas inclusiones de los métodos relacionados para prevenir una enfermedad o trastorno, e.g., arritmia, el
20 compuesto modulador de canal iónico, e.g., hidrocloreuro de vernakalant, es proporcionado vía oral al sujeto, e.g. en un comprimido, tales como una formulación de liberación controlada o de liberación extendida.

25 E. Formulaciones de Liberación Controlada de los Compuestos Moduladores de Canales Iónicos

En ciertas inclusiones, la presente invención está dirigida a formulaciones de liberación controlada, e.g. comprimidos, que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de compuesto modulador de canal iónico, o

una sal farmacéuticamente aceptable, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En particular, esta invención está dirigida a formulaciones de comprimidos de liberación controlada que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de hidrocloreto de vernakalant y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados para formulaciones de liberación controlada, los cuales, al administrarlos oralmente, son efectivos para prevenir una arritmia, e.g. aparición o recurrencia de arritmia, en mamíferos, preferiblemente en humanos.

De conformidad, en ciertas inclusiones, las formulaciones de comprimidos de liberación controlada de la invención están dirigidos para ser administrados a un mamífero, preferiblemente un humano, para prevenir una enfermedad o trastorno, e.g., una arritmia, incluyendo mamíferos en riesgo de arritmia o quienes han sufrido previamente de una o más arritmias.

Según lo utilizado en este documento, y se describe en mayor detalle a continuación, un "excipiente farmacéuticamente aceptable" puede ser cualquier material, composición, o vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado para permitir que el ingrediente activo sea liberado desde la formulación en una forma controlada, incluyendo pero sin limitarse a, un cargador líquido o sólido, diluyente, excipiente, solvente o material encapsulado, el cual está involucrado en la carga y transportación del ingrediente activo a un órgano, o parte del cuerpo. Cada excipiente farmacéuticamente aceptable debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, azúcares, tales como lactosa, glucosa y sucrosa; almidones, tales como almidón com y fécula de papa; celulosa y sus derivados, tales como celulosa carboximetil de sodio, celulosa de etilo y acetato celulosa; tragacanto; malta; gelatina; talco; manteca de cacao, ceras, grasas animales y vegetales, parafinas, siliconas, bentonita, ácido silícico, óxido de zinc; aceites, tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de

sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilen glicol; polioles, tales como glicerinas, sorbitol, manitol y polietileno glicol; ésters, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; 5 ácido algínico; agua libre de pirógenos; salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etilo; soluciones tampón fosfato; y cualquier otra sustancia compatible empleada usualmente en formulaciones farmacéuticas y cualquier sustancia identificada en este documento como un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Conforme lo utilizado en este documento, “liberación controlada” se refiere a la liberación del ingrediente activo desde la formulación en una manera sostenida y regulada durante un período de tiempo más largo que una formulación de liberación inmediata que contiene la misma cantidad que el ingrediente activo liberaría durante el mismo período de tiempo. Por ejemplo, 15 en ciertas inclusiones, una formulación de liberación inmediata que comprende hidrocloreuro de vernakalant podrá liberar el 80% del ingrediente activo desde la formulación dentro de 15 minutos de administración a un humano, considerando que una formulación de liberación controlada de la invención que contiene la misma cantidad de hidrocloreuro de vernakalant liberaría el 80% del 20 ingrediente activo dentro de un período de tiempo mayor a 15 minutos, preferiblemente dentro de 6 a 12 horas. Las formulaciones de liberación controlada permiten una menor frecuencia de dosificación al mamífero que las que necesita. Además, las formulaciones de liberación controlada podrán mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del compuesto al ser 25 administrado al mamífero que lo necesita.

Los excipientes ejemplares que son apropiados para las formulaciones de liberación controlada de la invención se encuentran enlistados en las Tablas 1 a 5 a continuación, junto con su nombre/etiqueta química, estado y función en compendio.

30

Tabla 1: Excipientes para una formulación de liberación controlada utilizando un sistema hidrofílico

Excipiente	Estado Compendial	Función
Avicel (Celulosa Microcristalina)	USP/EP/JP	Llenador/Diluyente
Carbopol 971 P or Carbopol 71 G (Carbomer)	USP-NF	Matriz hidrofílica sistema de polímeros
Dióxido de Silicon Coloidal	USP/EP/JP	Glidant
Emcompress (Fosfato de Calcio Dibásico)	USP-NF	Llenador/Diluyente
Glucidex 9 (Maltodextrina)	USP-NF/EP	Matriz hidrofílica sistema de polímeros
Celulosa Hidroxietilo	USP/EP/JP	Matriz hidrofílica sistema de polímeros
Celulosa Hidroxipropil	USP/EP/JP	Matriz hidrofílica sistema de polímeros
Flo Rápido a la Lactosa (Monohidrato de Lactosa)	USP/EP/JP	Llenador/Diluyente
Estearato de Magnesio (No-Bovino)	USP/EP/JP	Lubricante
Metocel E4M Premium (Celulosa hidroxipropil metal, grado de liberación controlada)	USA	Polímero Hidrofóbico
Metocel K4M (Celulosa hidroxipropil metal, grade de liberación controlada)	USP	Matriz hidrofílica sistema de polímeros
Poliox WSR 1105 (Polioxoacetato)	House	Matriz hidrofílica sistema de polímeros
Pirrolidona polivinil	USP	Matriz hidrofílica sistema de polímeros /Aglutinante
Prosoli SMCC 90 (Celulosa microcristalina silicificada)	USP-NF/EP	Llenador/Glidant
Celulosa carboximetil de sodio	USP	Polimero hidrofóbico
Almidón 1500 (Almidón pregelatinizado)	USP-NF	Aglutinante para densificación húmeda
Acido esteárico	USP/EP	Lubricante

Tabla 2: Excipientes para una formulación de liberación controlada utilizando un sistema de matriz hidrofóbica

Excipiente	Estado Compendial	Función
Avicel (Celulosa Microcristalina)	USP/EP/JP	Llenador/Diluyente
Dióxido de Silicón Coloidal	USP/EP/JP	Glidant
Emcompress (Fosfato de Calcio Dibásico)	USP-NF	Llenador /Diluyente
Ethocel STD-4 (Celulosa de Etilo)	USP-NF	Matriz hidrofílica sistema de polímeros
Eudragit RSPO (Copolímero de ácido metacrílico)	USP-NF	Matriz hidrofílica sistema de polímeros
Eudragit S-100 (Copolímero de ácido metacrílico)	USP-NF	Matriz hidrofílica sistema de polímeros
Kollidon SR (Pirrolidona de acetate polivinil)	USP-NF	Matriz hidrofílica sistema de polímeros
Flo Rápido a la Lactosa (Monohidrato de lactosa)	USP/EP/JP	Llenador/Diluyente
Estereato de Magnesio (No-Bovino)	USP/EP/JP	Lubricante
Plasdone K29/32 (Povidona, pirrolidona de polivinil)	USP-NF	Aglutinante
Polietileno Glicol 8000 (Polietileno Glicol)	USP-NF	Matriz hidrofílica sistema de polímeros
Acido esteárico	USP/EP	Lubricante

5 Tabla 3: Excipientes para una formulación de liberación controlada utilizando un sistema grasa-cera

Excipiente	Estado Compendial	Función
Avicel (Celulosa Microcristalina)	USP/EP/JP	Llenador/Diluyente
Dióxido de Silicón Coloidal	USP/EP/JP	Glidant
Emcompress (Fosfato de Calcio Dibásico)	USP-NF	Llenador/Diluyente
Kalcol 6098 (alcohol cetil)	USP	Retardante Erosionable

Excipiente	Estado Compendial	Función
Kalcol 6850P (Alcohol Cetostearil o)	USN	Retardante Erosionable
Flo Rápido a la Lactosa (Monohidrato de Lactosa)	USP/EP/JP	Llenador/Diluyente
Estearato de Magnesio (No-Bovino)	USP/EP/JP	Lubricante
Prosoli SMCC 90 (Celulosa microcristalina silicificada)	USP-NF/EP	Llenador
Acido Esteárico	USP/EP	Lubricante

Tabla 4: Excipientes para una formulación de liberación controlada utilizando un sistema de matriz hidrofílica/hidrofóbica

Excipiente	Estado Compendial	Función
Etocel (Celulosa de Etilo)	USP-NF	Matriz hidrofílica sistema de polímeros
Eudragit RSPO (Copolímero de ácido metacrílico)	USP-NF	Matriz hidrofílica sistema de polímeros
Eudragit S-100 (Copolímero de ácido metacrílico)	USP-NF	Matriz hidrofílica sistema de polímeros
Kollidon SR (Acetato polivinil)	USP-NF	Matriz hidrofílica sistema de polímeros
Metocel E4M Premium (Celulosa hidroxipropil metil, grado de liberación controlada)	USP	Matriz hidrofílica sistema de polímeros
Metocel K4M (Celulosa hidroxipropil metil, grado de liberación controlada)	USP	Matriz hidrofílica sistema de polímeros
Pirrolidona polivinil	USP	Matriz hidrofílica sistema de polímeros/Aglutinante
Flo Rápido a la Lactosa (Monohidrato de lactosa)	USP/EP/JP	Llenador/Diluyente
Avicel (Celulosa Microcristalina)	USP/EP/JP	Llenador/Diluyente
Emcompress (Fosfato de Calcio Dibásico)	USP-NF	Llenador/Diluyente
Dióxido de Silicón Coloidal	USP/EP/JP	Glidant
Estearato de Magnesio (No-Bovino)	USP/EP/JP	Lubricante
Acido esteárico	USP/EP	Lubricante

Tabla 5: Excipientes para una formulación de liberación controlada utilizando un sistema recubierto de película

Excipiente	Estado Compendial	Función
Ac-Di-Sol (Croscarmelosa de Sodio)	USP-NF	Disintegrante
Avicel (Celulosa Microcristalina)	USP/EP/JP	Llenador/Diluyente
Dióxido de Silicón Coloidal	USP/EP/JP	Glidant
Emcompress (Fosfato de Calcio Dibásico)	USP-NF	Llenador/Diluyente
Explotab (Almidón de Sodio Glicolato)	USP-NF	Disintegrante
Flo Rápido a la Lactosa (Monohidrato de lactosa)	USP/EP/JP	Llenador/Diluyente
Estearato de Magnesio (No-Bovino)	USP/EP/JP	Lubricante
Plasdon K29/32 (Povidona, pirrolidona polivinil)	USP	Aglutinante
Almidón 1500 (Almidón Pre-gelatinizado)	USP-NF	Glidant/Disintegrante
Acido Esteárico	USP/EP	Lubricante

Las formulaciones de comprimidos de liberación controlada de la invención son formuladas de tal manera que una forma de dosificación final 5 muestre numerosas propiedades deseadas incluyendo, pero sin limitarse a, buenas características de comprimidos (e.g., buen flujo, compresión, apariencia, variedad de peso, firmeza, friabilidad, uniformidad de contenido y propiedades de proporción de disolución), Buenos perfiles de biodisponibilidad 10 (e.g., perfil de liberación de ingredientes activos *in vivo* superior a 6 horas), excelente estrés y estabilidad a largo plazo, tamaño pequeño de comprimidos, y fabricación sencilla pero eficiente y de fabricación rentable.

Las formulaciones de comprimidos de liberación controlada de la invención podrán hacerse al incorporar el compuesto modulador de canal 15 iónico, o su sal farmacéuticamente aceptable, (conjuntamente referidas en este documento como "ingrediente activo"), preferiblemente hidrocloruro de vernakalant, dentro de un sistema matriz, incluyendo pero sin limitarse a,

sistema de matriz hidrofílica, un sistema de matriz hidrofílica no-celulosa, un sistema hidrofóbico (sistema de matriz plástica) o un sistema de matriz hidrofílica/hidrofóbica; dentro de un sistema grasa-cera, o dentro de un sistema de partículas recubiertas de película.

5 Los sistemas de matriz hidrofílica muestran difusión uniforme y constante del ingrediente activo desde un comprimido preparado con un polímero hidrofílico, gelificante (i.e., un polímero en sistema de matriz hidrofílica) después de que el comprimido sea colocado en un ambiente acuoso. La liberación del ingrediente activo desde el sistema está controlada
10 por una barrera de difusión de gel que está formada por un proceso que usualmente es una combinación de hidratación de gel, difusión del ingrediente activo, y erosión de gel.

 Los sistemas de matriz hidrofóbica (plástica) utilizan polímeros inertes, insolubles (i.e., polímeros de sistema de matriz hidrofóbica y
15 copolímeros para formar una estructura esquelética porosa en la cual se integre el ingrediente activo. La liberación controlada es efectuada mediante la difusión del ingrediente activo a través de los canales capilares de humectación y poros de la matriz, y por erosión de la matriz en sí.

 Los sistemas de matriz hidrofílica/hidrofóbica utilizan una
20 combinación de polímeros hidrofílicos e hidrofóbicos que forma una matriz soluble/insoluble en la que se integra el ingrediente activo. La liberación controlada del ingrediente activo es mediante difusión de poros y gel así como de erosión de la matriz de comprimidos. Se espera que el polímero hidrofílico demore la proporción de la difusión de gel.

25 En sistemas grasa-cera, el ingrediente activo está incorporado en fusión caliente de una grasa-cera (i.e., matriz retardante erosionable), solidificada, con tamaño y comprimida con excipientes apropiados de comprimidos. La liberación controlada del ingrediente activo es efectuada por difusión y erosión del sistema grasa-cera. La adición de un surfactante como

un agente absorbente ayuda a la penetración del agua del sistema para causar la erosión.

Los sistemas de partículas recubiertas de película incluyen granulaciones de liberación en el tiempo, preparadas por un proceso de extrusión-esperonización o por proceso de granulación convencional que han sido recubiertos por película para producir diferentes especies de partículas de liberación controlada con específicas características de liberación del ingrediente activo. Las partículas de liberación controlada podrán comprimirse junto con excipientes apropiados para producir comprimidos con el perfil deseado de liberación controlada. La liberación del ingrediente activo es mediante erosión de partículas ya sea en pH en ácido (gástrico) o alcalino (intestinal).

Las formulaciones de comprimidos de liberación inmediata que contienen el ingrediente activo se prepararon para propósitos de comparación únicamente mediante la composición del ingrediente activo con excipientes apropiados, incluyendo, pero sin limitarse a, llenadores de liberación inmediata, aglutinantes, glidantes, desintegrantes y lubricantes, para dar características satisfactorias de comprimidos y la subsiguiente y rápida desintegración y disolución de los comprimidos.

Las formulaciones de comprimidos de liberación controlada de la invención podrán fabricarse mediante métodos incluyendo, pero sin limitarse a, compresión directa (mezcla en seco del ingrediente activo con excipientes fluidos, a continuación de la compresión), granulación húmeda (aplicación de una solución de resina para mezclar el polvo, seguido de la mezcla en seco, con tamaño y compresión), granulación o compactación en seco (densificando el ingrediente activo o la mezcla del ingrediente activo/polvo mediante el pegamento o compactación para obtener gránulos fluidos, compresibles), granulación (fusión caliente) grasa-cera (integrando al ingrediente activo en alcoholes grasos fundidos, seguido de enfriamiento, con tamaño, mezcla y compresión), y una película recubierta de partículas (mezcla en seco,

granulación húmeda, amasadura, extrusión, esferonización, secado, película recubierta, seguido de la mezcla de diversas especies de esferas recubiertas de película, y compresión).

Es de particular interés para la invención el método para la
5 fabricación de formulaciones de comprimidos de liberación controlada de la invención, de tal manera que cada comprimido contenga 100 mg, 250 mg, 300 mg, 500 mg o 600 mg del ingrediente activo. Los métodos para la fabricación de estos comprimidos incluyen, pero no están limitados a, los siguientes métodos:

- 10 a. Compresión directa.
- b. Densificación húmeda del ingrediente activo y Almidón 1500 o Povidona K29/32 con agua purificada, seguida de una bandeja de secado a un nivel de humedad del 2-3% w/w/ y la mezcla con excipientes de compresión directa.
- 15 c. Grasa-cera (fusión caliente).

En una versión del método de compresión directa, la cantidad deseada del ingrediente activo y la cantidad deseada de Almidón 1500, Povidona K29/32, Flo Rápido a la Lactosa, Emcompress Anhidro o Carbopol
20 71G se mezclan manualmente en una bolsa pequeña de polietileno (PE) o en un contenedor de polietileno (HDPE) de alta intensidad de 500 mL por aproximadamente un minuto y luego pasan a través de una malla # 30. La mezcla resultante es luego mezclada con las cantidades deseadas de los excipientes restantes en la formulación deseada, excluyendo estearato de
25 magnesio y ácido esteárico, por aproximadamente 2 minutos ya sea en una bolsa PE o en un contenedor HDPE de 500 mL. Aproximadamente 1g de la mezcla resultante es luego mezclado con la cantidad deseada de estearato de magnesio y ácido esteárico, a través de una malla # 30, añadido nuevamente a la mezcla resultante que sobra y luego mezclado por aproximadamente un
30 minuto. La mezcla resultante es luego comprimida en tabletas de un peso final

de 225 mg o 300 mg (para comprimidos que contengan 100 mg de ingrediente activo) o 630 mg para comprimidos que contengan 300 mg de ingrediente activo utilizando una presión convencional en la parte superior del comprimido.

En otra versión del método de compresión directa, la cantidad deseada del ingrediente activo pre-seleccionado (malla #40) y Almidón 1500 se colocan en una capa V de 4 cuartos y se mezcla en 25 rpm por 3 minutos. A la mezcla resultante, se agrega las cantidades deseadas de Prosolov SMCC 90 pre-seleccionado (malla #30), Flujo Rápido a la Lactosa, Metocel K4M y ácido esteárico (pre-seleccionado a través de la malla #40) y la mezcla resultante se mezcla por 5 minutos a 25 rpm. Se agrega entonces el estearato de magnesio a una cantidad igual de la mezcla resultante, la cual es entonces mezclada en una bolsa pequeña de polietileno por aproximadamente 1 minuto, pasando por una malla # 30 manualmente y devuelta a la mezcla resultante. La mezcla final resultante se combina por 2 minutos a 25 rpm y entonces se comprime en tabletas con un peso final de 630 mg o 675 mg (para comprimidos que contengan 300 mg de ingrediente activo) utilizando una presión convencional del comprimido.

En una versión del método de densificación húmeda, la cantidad deseada del ingrediente activo se mezcla con la cantidad deseada de Almidón 1500 o Povidona K29/32 y la mezcla resultante pasa a través de una malla # 30. Se añade agua purificada a la mezcla seleccionada hasta que alcance un punto final de densificación satisfactoria. La masa húmeda resultante pasa a través de una malla # 12 hasta una bandeja secada a 60° C por 2 o 3 horas hasta obtener un nivel de humedad de 2-3% w/w. Los gránulos secos que resulten pasan a través de una malla # 20 en ya sea una bolsa PE o un contenedor HDPE de 500 mL. A los gránulos secos seleccionados se agrega las cantidades deseadas de los excipientes residuales de la formulación, excluyendo el estearato de magnesio y ácido esteárico. Los contenidos se mezclan por aproximadamente 2 minutos. Aproximadamente 1 g de la mezcla resultante se mezcla entonces con las cantidades deseadas de estearato de

magnesio y ácido esteárico, pasando a través de una malla # 30, agregándose nuevamente a la mezcla residual resultante y entonces se mezcla por aproximadamente 1 minuto. La mezcla final resultante es comprimida en tabletas con un peso final de 225 mg o 300 mg (para comprimidos que
5 contienen 100 mg de ingrediente activo) y 630 mg o 675 mg (para comprimidos que contienen 300 mg de ingrediente activo) utilizando una presión al comprimido convencional.

En una versión del método grasa-cera (fusión caliente), la cantidad deseada de grasa-cera, preferiblemente un retardante erosionable
10 seleccionado del alcohol cetostearilo y del alcohol cetilo, se coloca en un contenedor de acero inoxidable, el cual se calienta hasta que la cera se licúe completamente (i.e., fusiones completas). Las cantidades deseadas del ingrediente activo, Flo Rápido a la Lactosa y Prosolov SMCC90 se agregan entonces a la cera derretida con agitación y calefacción continuas hasta
15 dispersarse completamente. De forma alternada, únicamente la cantidad deseada del ingrediente activo se dispersa en la cera derretida. Las partículas como gránulos resultantes pasan a través de una malla # 20 y se colocan ya sea en una bolsa pequeña PE o en un contenedor HDPE de 500 mL. En el caso de la cera derretida que contiene únicamente el ingrediente activo, las
20 partículas seleccionadas se mezclan con Flo Rápido a la Lactosa y Prosolov SMCC 90 por aproximadamente 2 minutos ya sea en una bolsa pequeña PE o en un contenedor HDPE de 500 mL. Aproximadamente 1g de cada combinación se mezcla con las cantidades deseadas de estearato de magnesio y ácido esteárico, que pasa a través de una malla # 30, devuelta a la
25 mezcla, y combinada por aproximadamente un minuto. La combinación final se comprime en tabletas con un peso final de 225 mg (para comprimidos que contengan 100 mg de ingrediente activo) y 630 mg o 675 mg (para tabletas que contengan 100 mg de ingrediente activo) utilizando una presión al comprimido convencional.

En otra versión del método grasa-cera (fusión caliente), la cantidad deseada de grasa-cera, preferiblemente, alcohol ceteostearilo, se fusiona a aproximadamente 70° C en una mezcladora hasta que se licúe la cera. Las cantidades deseadas de Flo Rápido a la Lactosa y Prosolv SMCC90 se mezclan por aproximadamente 1 minuto en una bolsa PE de doble línea y se la deja a un lado. La cantidad deseada del ingrediente activo se agrega a la cera derretida con agitación y calefacción continua a aproximadamente 70°C hasta que el ingrediente activo se disperse completamente. La combinación de excipientes se agrega entonces a la cera derretida manteniendo la agitación y calefacción entre 40° C y 60° C hasta que se complete su dispersión. Las partículas como gránulos resultantes son enfriadas a una temperatura ambiente, pasadas a través de una malla # 20 y colocadas en una bolsa PE de doble línea. Las partículas seleccionadas se mezclan entonces con ácido esteárico en una capa V de cuatro cuartos por aproximadamente 2 minutos a 25 rpm. El estearato de magnesio se agrega a una cantidad igual de la mezcla de ácido esteárico, mezclado en una bolsa PE pequeña por aproximadamente 1 minuto, pasado manualmente a través de una malla # 20, devuelto a la combinación de ácido esteárico y la combinación final se mezcla por 3 minutos a 25 rp.m. La mezcla final se comprime en tabletas con un peso de 630 mg o 674 mg (para comprimidos que contengan 300 mg de ingrediente activo) utilizando una presión al comprimido convencional.

En inclusiones particulares, el compuesto modulador de canal iónico se administra en una o más dosis de una formulación de comprimidos, típicamente por administración oral. La formulación de comprimidos podrá ser, e.g., una formulación de liberación controlada. En inclusiones particulares, un comprimido contiene 100, 150, 200, 250, 300, 500 o 600 mg de un compuesto modulador de canal iónico, tal como hidrocloreuro de vernakalant.

Una variedad de formulaciones administradas oralmente de compuestos moduladores de canales iónicos de la presente invención han sido descritas, e.g. en la Solicitud de Patentes Estadounidenses Nos. 11/832,580 y

60/953,431. Cualquiera de estas formulaciones podrá utilizarse de conformidad con la presente invención. En una inclusión, una formulación contiene el compuesto modulador de canal iónico y al menos un polímero del sistema de matriz hidrofílica seleccionado del grupo que contiene: carbomer, maltodextrina, hidroxietilo celulosa, celulosa hidroxipropil, celulosa hidroxipropil metil, y polioxoacetato.

En cierta inclusión, el compuesto modulador de canal iónico es administrado en una formulación de comprimidos de liberación controlada que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de compuesto modulador de canal iónico, o una sal farmacéuticamente aceptable y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una inclusión, el excipiente farmacéuticamente aceptable es un polímero del sistema de matriz hidrofílica seleccionado del grupo que consiste de carbomer, maltodextrina, celulosa de hidroxietilo, celulosa de hidroxipropil, celulosa hidroxipropil metil, y polioxoacetato.

En varias inclusiones, una formulación de comprimido contiene desde aproximadamente 20 mg a aproximadamente 500 mg de compuesto modulador de canal iónico. En inclusiones relacionadas, el comprimido contiene aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg de compuesto modulador de canal iónico. En inclusiones particulares, el comprimido contiene aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, o aproximadamente 300 mg de compuesto modulador de canal iónico, e.g., hidrocloreuro de vernakalant. En otras inclusiones relacionadas, el comprimido contiene aproximadamente 500 o 600 mg de compuesto modulador de canal iónico.

En una inclusión particular, la formulación de comprimido de liberación controlada contiene: aproximadamente 300 mg de hidrocloreuro de vernakalant; aproximadamente 120 mg de celulosa hidroxipropil metil; aproximadamente 30 mg de almidón pregelatinizado; aproximadamente 90 mg de celulosa microcristalina silicificada; aproximadamente 81 mg de

monohidrato de lactosa; aproximadamente 4.5 mg de ácido esteárico; y aproximadamente 4.5 mg de estearato de magnesio.

En una inclusión particular, la formulación de comprimidos de liberación controlada contiene: aproximadamente 250 mg de hidrocloreto de vernakalant; aproximadamente 100 mg de celulosa hidroxipropil metil; aproximadamente 25 mg de almidón pregelatinizado; aproximadamente 75 mg de celulosa microcristalina silicificada; aproximadamente 67.5 mg de monohidrato de lactosa; aproximadamente 3.75 mg de ácido esteárico; y aproximadamente 3.75 mg de estearato de magnesio.

10 En una inclusión particular, la formulación de comprimidos de liberación controlada contiene: aproximadamente 500 mg de hidrocloreto de vernakalant; aproximadamente 200 mg de celulosa hidroxipropil metil; aproximadamente 50 mg de almidón pregelatinizado; aproximadamente 150 mg de celulosa microcristalina silicificada; aproximadamente 135 mg de monohidrato de lactosa; aproximadamente 7.5 mg de ácido esteárico; y 15 aproximadamente 7.5 mg de estearato de magnesio.

En una inclusión particular, la formulación de comprimidos de liberación controlada contiene: aproximadamente 200 mg de hidrocloreto de vernakalant; aproximadamente 80 mg de celulosa hidroxipropil metil; 20 aproximadamente 20 mg de almidón pregelatinizado; aproximadamente 60 mg de celulosa microcristalina silicificada; aproximadamente 54 mg de monohidrato de lactosa; aproximadamente 3.0 mg de ácido esteárico; y aproximadamente 3.0 mg de estearato de magnesio.

En ciertas inclusiones, el excipiente farmacéuticamente aceptable 25 es un retardante erosionable seleccionado del grupo que contiene de alcohol cetilo o alcohol cetostearilo.

En una inclusión particular, la formulación de comprimido de liberación controlada: aproximadamente 300 mg de hidrocloreto de vernakalant; aproximadamente 150 mg de alcohol cetostearilo; 30 aproximadamente 105 mg de celulosa microcristalina silicificada;

aproximadamente 111 mg de monohidrato de lactosa; aproximadamente 4.5 mg de ácido esteárico; y aproximadamente 4.5 mg de estearato de magnesio. En inclusiones relacionadas, la formulación de comprimidos de liberación controlada contiene aproximadamente 200 o 250 mg de hidrocloreuro de vernakalant y otros excipientes en la misma proporción indicada para la formulación de hidrocloreuro de vernakalant de 300 mg.

En ciertas inclusiones, el compuesto modulador de canal iónico es administrado en una formulación de comprimidos de liberación extendida que contiene una cantidad terapéuticamente aceptable de compuesto modulador de canal iónico, o una sal farmacéuticamente aceptable, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, e.g., carbomer, celulosa hidroxietilo, celulosa hidroxipropil, o celulosa hidroxipropil metil.

En una inclusión particular, la formulación de comprimido de liberación extendida contiene: aproximadamente 300 mg de hidrocloreuro de vernakalant; aproximadamente 323 mg de celulosa hidroxipropil metil; aproximadamente 70 mg de fosfato dicálcico anhidro; y aproximadamente 7.0 mg de estearato de magnesio. En inclusiones relacionadas, la formulación de comprimidos de liberación controlada contiene aproximadamente 200 o 250 mg de hidrocloreuro de vernakalant y los otros excipientes en la misma proporción como se indicó para la formulación de hidrocloreuro de vernakalant de 300 mg.

En inclusiones particulares, la presente invención proporciona formas de dosificación unitaria de hidrocloreuro de vernakalant que contienen entre 150 a 300 mg de hidrocloreuro de vernakalant, incluyendo formas de dosificación unitaria que contienen aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg o aproximadamente 600 mg de hidrocloreuro de vernakalant.

Las composiciones descritas en este documento como fórmula (I), (II) o (III) "conteniendo un compuesto de " se integran a las composiciones que contienen más de un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III).

Para referirse a un valor numérico, el término “aproximadamente” integra el valor numérico indicado.

Los siguientes Ejemplos son proporcionados como una guía de asistencia en la práctica de la invención, y no están dirigidos como una limitación al ámbito de la invención.

EJEMPLO 1

10 FARMACOCINÉTICA (PK), SEGURIDAD, Y TOLERANCIA AL HIDROCLORURO DE VERNAKALANT ADMINISTRADO VÍA ORAL

Se condujo un estudio clínico en fase I para demostrar el PK, seguridad y tolerancia del hidrocloreuro de vernakalant, oralmente administrado durante 7 días de dosis repetida dentro de un régimen de dosis escalada. El estudio examinó estos parámetros en 40 voluntarios saludables con genotipo como amplios metabolizadores CYP2D6 y 15 con genotipo como débiles metabolizadores CYP2D6.

Se encontró que el hidrocloreuro de vernakalant administrado vía oral es seguro y bien tolerado en todos los niveles de dosificación. La proporción de la dosis se incrementa en niveles de plasma del hidrocloreuro de vernakalant y se observó que se alcanzó sus metabolitos con niveles de plasma en estado estacionario dentro de 3-4 días. La dosis máxima dada por 7 días fue de 900 mg dos veces por día (1,800 mg-diario), produciendo que niveles sanguíneos del hidrocloreuro de vernakalant se aproximen a los niveles sanguíneos máximos demostrados como efectivos para la conversión de fibrilación auricular mediante administración intravenosa. La formulación oral de liberación controlada proporcionó niveles de sangre sostenidos del fármaco durante un intervalo considerado apropiado para terapia oral de uso crónico.

Todos los eventos adversos emergentes del tratamiento fueron leves excepto por 2 sujetos quienes experimentaron picazón y hormigueo

moderado en la piel. No hubo eventos adversos serios. No se encontraron cambios clínicos relevantes en el laboratorio clínico, signos vitales, o mediciones ECG. El intervalo QT de línea base (413 ± 19 ms) no fue modificado (408 ± 25 ms) cuando se midió en niveles de plasma C_{max} después de 7 días de tratamiento con 900 mg de hidrocloreuro de vernakalant dos veces por día. Se observó que el hidrocloreuro de vernakalant es bien tolerado en sujetos con tratamiento de 7 días en dosis de hasta 900 mg dos veces por día.

10

EJEMPLO 2

ABSORCIÓN ORAL DE HIDROCLORURO DE VERNAKALANT

La biodisponibilidad oral del hidrocloreuro de vernakalant fue demostrada en un estudio prospectivo, aleatorio, controlado a placebo, y doble ciego ascendente para la evaluación de dosis en un total de 24 sujetos humanos voluntarios saludables. Los primeros 8 sujetos estuvieron en ayunas toda la noche y aleatorizados para recibir placebo (n=2) o 5 mg/kg p.o. de hidrocloreuro de vernakalant (n=6). Un segundo grupo de 8 sujetos alimentados fueron evaluados con la misma dosis (n=6) o placebo (n=2), y un tercer grupo de 8 sujetos en ayunas y aleatorizados para recibir placebo (n=2) o 7.5 mg/kg p.o. de hidrocloreuro de vernakalant (n=6).

El hidrocloreuro de vernakalant mostró rápida y amplia absorción después de una simple dosis oral en ambos sujetos en ayunas y alimentados. La mayoría de los sujetos alcanzaron niveles máximos de plasma (C_{max}) dentro de 30-60 minutos de dosificación. C_{max} en voluntarios en ayunas fue de 1.8 ± 0.4 µg/ml después de 5 mg/kg p.o. y 1.9 ± 0.5 µg/ml después de 7.5 mg/kg p.o. En voluntarios alimentados, C_{max} fue de 1.3 ± 0.7 µg/ml después 5 mg/kg p.o. La biodisponibilidad oral calculada utilizando datos previos i.v. fue de $71 \pm 21\%$, $58 \pm 19\%$, y $69 \pm 50\%$, respectivamente en los grupos. No se

registraron diferencias (ANOVA) significativas en Cmax, Tmax, o biodisponibilidad entre grupos.

5 Todos los eventos adversos fueron transitorios y leves y únicamente 5 fueron considerados con posibilidad en relación con el fármaco (3 sujetos). No hubo cambios significativos en pruebas clínicas de laboratorio, signos vitales, intervalos ECG, o algún hallazgo clínicamente significativo en registros Holter.

10 El hidrocloreuro de vernakalant fue absorbido rápida y ampliamente a niveles terapéuticos de plasma después de administrarlo vía oral en un hombre, indicando que una formulación vía oral de hidrocloreuro de vernakalant puede ser utilizada para la prevención oral y de tipo crónico de arritmia, incluyendo fibrilación auricular.

15

EJEMPLO 3

EL HIDROCLORURO DE VERNAKALANT PREVIENE LA RECURRENCIA DE FIBRILACIÓN AURICULAR POSTERIOR A LA CARDIOVERSION

20 Se demostró la seguridad, tolerancia y eficacia a corto plazo del hidrocloreuro de vernakalant en humanos con fibrilación auricular sostenida (AF) en un estudio aleatorio, doble-ciego, multi-céntrico, controlado a placebo y con escalación de dosis.

221 sujetos con sintomatología AF (72 h – 6 meses de duración) fueron aleatorizados para placebo o hidrocloreuro de vernakalant por hasta 28 días (estratificados a fondo ACE-I o uso ARB). En la Fila 1, los sujetos recibieron ya sea 300 mg b.i.d. de hidrocloreuro de vernakalant o placebo, y en la Fila 2, ellos recibieron ya sea 60 mg b.i.d. de hidrocloreuro de vernakalant o placebo. Se inició la dosis en el hospital y se realizó la cardioversión en el día 3, en caso de que así fue requerido. Un total de 171 sujetos fueron
30 exitosamente cardiovertidos y continuaron el estudio con visitas semanales

para seguimiento. Se evaluó la eficacia como ausencia de recurrencia AF en ECG de 12 derivaciones semanales y por monitoreo transtelefónico diario durante el estudio.

Un total de 73 sujetos recibieron placebo y 71 y 75 sujetos
5 recibieron hidrocloreuro de vernakalant de 300 mg b.i.d. y 600 mg b.i.d., respectivamente. La demografía se comparó generalmente entre grupos. En general, 63.3% de sujetos fueron hombres, 47.5% fueron >65 años, 33.9% tuvieron una historia de insuficiencia cardiaca congestiva, y 44.3% tuvo uno o más episodios anteriores de AF. La duración del episodio de AF al ingreso fue
10 de 73 ± 48 días. Las principales medicaciones concomitantes utilizadas incluyeron ACE-I/ARBs (58%) y bloqueantes beta (78%). No se observó ningún efecto en el intervalo QTc (Figura 2). En los grupos de placebo, 57% de sujetos tuvieron una recurrencia de AF según se comparó con el 39% de sujetos del grupo de hidrocloreuro de vernakalant con 300 mg b.i.d. (Prueba de
15 registro de categoría $p=0.048$), y el 39% de sujetos en el grupo de hidrocloreuro de vernakalant de 600 mg b.i.d. (Prueba de registro de categoría $p=0.060$) (Figura 3).

Desde el inicio de la dosificación hasta el final del período de seguimiento del día 30, ocurrieron eventos adversos serios en el 8% de sujetos
20 con placebo, 10% en los sujetos con hidrocloreuro de vernakalant con 300 mg b.i.d., y 11% de los sujetos con hidrocloreuro de vernakalant con 600 mg b.i.d. Los eventos adversos más comúnmente reportados (>5% y en incidencia mayor en sujetos con hidrocloreuro de vernakalant que en sujetos con placebo) fueron bradicardia, bradicardia sinusal, y 1er. grado de bloqueo AV. Ocurrió
25 una muerte debido a MI, considerada sin relación con fármacos. No se observó Torsades de Pointes.

Este estudio demostró que el hidrocloreuro de vernakalant redujo la recurrencia de AF a corto plazo.

EJEMPLO 4

EL HIDROCLORURO DE VERNAKALANT PREVIENE LA RECURRENCIA DE FIBRILACION AURICULAR POR MÁS DE 90 DÍAS

- 5 La seguridad, tolerancia, farmacocinética, y eficacia preliminar del hidrocloreuro de vernakalant (oral) por más de 90 días de dosificación en pacientes con fibrilación auricular sintomática sostenida (AF; AF duración > 72 horas y < 6 meses) se demostró en un estudio aleatorio, doble-ciego, controlado a placebo, y con rangos de dosis. Este estudio demostró eficacia
- 10 estadísticamente significativa para el grupo de pacientes que reciben 500 mg b.i.d. de hidrocloreuro de vernakalant (oral) en comparación con placebo. Los datos de seguridad desde los análisis internos también sugirieron que el hidrocloreuro de vernakalant (oral) fue bien tolerado en la población de pacientes AF estudiada durante este período de dosificación.
- 15 Los comprimidos de hidrocloreuro de vernakalant (oral) se prepararon de una mezcla de la sustancia del fármaco de hidrocloreuro de vernakalant con excipientes de comprimidos, incluyendo celulosa microcristalina silicificada, celulosa de éter hidroxipropil metil (Hipromelosa o HPMC), almidón pregelatinizado, monohidrato de lactosa, ácido esteárico, y
- 20 estearato de magnesio. Las tabletas se comprimieron en múltiples pesos desde una fórmula común, para permitir los 150 mg, 200 mg, o 300 mg de la sustancia medicamentosa de hidrocloreuro de vernakalant por comprimido. Con el propósito de cegar los materiales de ensayos clínicos, se encapsulan los comprimidos en capas de cápsula blanca gelatinizada. Las cápsulas que
- 25 contienen los comprimidos de 150 mg y 200 mg se rellenaron con monohidrato de lactosa para aproximarse a los pesos similares de la cápsula a través de la solidez de la dosis. La composición de los comprimidos (orales) de hidrocloreuro de vernakalant se muestra en la Tabla 6. La composición de los comprimidos encapsulados (orales) con hidrocloreuro de vernakalant se muestra
- 30 en la Tabla 7.

Tabla 6. Composición de Comprimidos (Orales) de Hidrocloruro de Vernakalant

Componente	Referencia para Estándares de Calidad	Función	Cantidad por comprimido de 150 mg (mg)	Cantidad por comprimido de 200 mg (mg)	Cantidad por comprimido de 300 mg (mg)
Hidrocloruro de Vernakalant	Estándar interno	Sustancia Medicamentosa	150.0†	200.0†	300.0†
Almidón Pregelatinizado	NF/Ph.Eur.	Llenador	15.0	20.0	30.0
Celulosa Microcristalina Silicificada	Estándar interno	Llenador/Diluyente	45.0	60.0	90.0
Monohidrato de lactosa	NF/Ph.Eur.	Llenador/Diluyente	40.5	54.0	81.0
Grado HPMC, K4M Premium CR	USP/Ph.Eur.	Polímero de matriz hidrofílica	60.0	80.0	120.0
Ácido Esteárico	NF/Ph.Eur.	Lubricante	2.25	3.0	4.5
Estearato de Magnesio (No-Bovino)	NF/Ph.Eur.	Lubricante	2.25	3.0	4.5
Total			315.0	420.0	630.0

†Hidrocloruro de Vernakalant es la sal monohidroclorura. El factor sal es 1.10.

5 Tabla 7. Composición de los Comprimidos (Orales) Encapsulados de Hidrocloruro de Vernakalant

Componente	Referencia para Estándar de Calidad	Función	Cantidad por comprimido de 150 mg	Cantidad por comprimido de 200 mg	Cantidad por comprimido de 300 mg
Comprimidos (Orales) de Hidrocloruro de Vernakalant (ea)	Estándar interno	Producto Medicamentoso	1	1	1
Monohidrato de lactosa (mg)	NF/Ph.Eur.	Llenador	237.0	178.0	NA‡

Componente	Referencia para Estándar de Calidad	Función	Cantidad por comprimido de 150 mg	Cantidad por comprimido de 200 mg	Cantidad por comprimido de 300 mg
Capa de cápsula blanca, opaca, dura, gelatinosa (ea)	Grado Farmacéutico†	Agente Ciego	1	1	1

† Se puede utilizar una combinación de gelatinas farmacéuticas; en caso de usar gelatina bovina, es procesada de alcalina, con grado farmacéutico y en total cumplimiento con los requisitos farmacéuticos regulatorios.

- 5
- ‡Usado únicamente en dosificación fuerte de 150 mg y 200 mg.
- Los sujetos con AF sostenido fueron aleatorizados a placebo o a hidrocloreuro de vernakalant por hasta 90 días. Los sujetos tratados con hidrocloreuro de vernakalant recibieron ya sea 150 mg b.i.d., 300 mg b.i.d., o 500 mg b.i.d. Después de los primeros 3 días, los pacientes aún con fibrilación

10

auricular fueron cardiovertidos con electricidad. Los pacientes cardiovertidos con éxito continuaron recibiendo vernakalant (oral) o placebo por el ensayo de 90 días restantes y fueron monitoreados a lo largo del período de dosificación.

Un análisis de Kaplan-Meier de los 446 pacientes incluido en el estudio demostró un beneficio de eficacia significativo en el grupo de

15

dosificación de 500 mg b.i.d. en comparación con los de placebo (dos lados, $p<0.05$). El tiempo medio para la recurrencia de fibrilación auricular fue mayor a 90 días para el grupo de dosificación de 500 mg b.i.d., comparado con los 39 días del grupo de placebo. El 52% de pacientes en el grupo de dosificación de 500 mg b.i.d. (n=110) completaron el estudio en un ritmo normal de corazón

20

comparado con el 30% de pacientes que recibieron placebo (n=118). El análisis interno de eficacia para los grupos de dosificación de 150 mg b.i.d. (n=110) y de 300 mg b.i.d. (n=108) no habían alcanzado significancia estadística al punto de tiempo de 90 días.

Los datos de seguridad para todos los grupos de dosificación

25

sugieren que vernakalant (oral) fue bien tolerado dentro de la población de seguridad interna (n=537), lo cual incluye a pacientes aleatorizados quienes no

ingresaron a la fase de mantenimiento del estudio. Durante el período de dosificación bajo análisis, no hubo diferencia en la incidencia de eventos adversos serios entre los grupos del tratamiento. Los eventos potencialmente serios relacionados al fármaco ocurrieron en el 1% de los pacientes con placebo, 2% de pacientes en el grupo de dosificación de 150 mg b.i.d., 0% de pacientes en el grupo de dosificación de 300 mg b.i.d. y 1% de pacientes en el grupo de dosificación de 500 mg b.i.d. No hubo casos de “Torsades de Pointes” relacionados al fármaco, una arritmia bien caracterizada que es un efecto secundario ocasional de algunos fármacos actuales anti-arrítmicos. Se registraron 2 muertes durante este período, ambas no tenían relación con el hidrocloreuro de vernakalant (oral), incluyendo un paciente en el grupo de dosificación de 150 mg b.i.d. quien murió de cáncer cervical en el día 79, y un paciente en el grupo de placebo quien murió el día 86 después de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico.

15

EJEMPLO 5

FORMULACIÓN DE COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE 100 MG

SISTEMA DE MATRIZ HIDROFÍLICA

20

Una formulación de comprimidos de liberación controlada de la invención que contiene 100 mg del ingrediente activo en un sistema de matriz hidrofílica se realiza mediante el método de compresión directo. En esta formulación, el ingrediente activo, hidrocloreuro de vernakalant, se mezcla con Almidón 1500 en una bolsa pequeña de polietileno o en un contenedor HDPE de 500 mL por aproximadamente un minuto, luego pasa a través de una malla # 30. La mezcla seleccionada es luego transferida a su bolsa original de polietileno con Prosolv SMCC 90, Flo Rápido a la Lactosa y Metocel K4M y mezclada por 2 minutos. Una porción (e.g., 1 g) de esta combinación es luego mezclada con estereato de magnesio y ácido esteárico en una bolsa de

30

polietileno, transferida nuevamente a la mezcla a granel por la malla # 30 y mezclada por 1 minuto. Las tabletas pueden comprimirse con un punzón adecuado. Esta formulación, formulación hidrofílica # 100-1, se describe en la siguiente Tabla 8.

5

Tabla 8: 100 mg de Formulación Hidrofílica #100-1

Ingrediente	mg/comprimido	% w/w	Wt.(g)
Ingrediente Activo	100.00	33.33	5.00
Almidón 1500	15.00	5.00	0.75
Prosolv SMCC 90	45.70	15.23	2.29
Flo Rápido a la Lactosa	91.30	30.43	4.57
Metocel K4M	45.00	15.00	2.25
Acido Esteárico	1.50	0.50	0.08
Estearato de Magnesio	1.50	0.50	0.08
Peso Total del Comprimido (mg)	300.00	100.00	155.00

EJEMPLO 6

100 MG DE FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN

10

CONTROLADA

SISTEMA DE MATRIZ HIDROFÍLICA

La siguiente Tabla 9 proporciona una formulación de comprimidos de liberación controlada de la invención que contiene 100 mg de ingrediente activo, hidrocloreto de vernakalant, en un sistema de matriz hidrofílica. Esta formulación se preparó mediante el método de compresión directa divulgado en este documento utilizando Metocel K4M en grado de liberación controlada como el agente de liberación controlada.

20

Tabla 9: 100 mg de Formulación Hidrofílica

	Formulación Hidrofílica #100-2
Ingredientes	mg/comprimido
Ingrediente Activo	100.00
Metocel K4M	40.00
Almidón 1500	10.00
Prosolv SMCC90	32.00
Flo Rápido a la Lactosa	40.00
Acido Esteárico	1.50.
Estearato de Magnesio (No-Bovino)	1.50
Peso Total del Comprimido (mg)	225.00

La Formulación Hldrofílica #100-2 también fue preparada por el método de densificación húmeda descrito en este documento.

5

EJEMPLO 7

300 MG DE FORMULACIONES DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN
CONTROLADA
SISTEMA DE MATRIZ HIDROFÍLICA

10

La siguiente Tabla 10 proporciona una formulación de comprimidos de liberación controlada de la invención que contiene 300 mg del ingrediente activo, hidrocloreuro de vernakalant, en un sistema de matriz hidrofílica. Esta formulación fue preparada al comprimir tres veces el peso de la formulación hidrofílica # 100-3.

15

Tabla 10: 300 mg de Formulaciones Hidrofílicas

	Formulación Hidrofílica #300-1
Ingredientes	mg/comprimido
Ingrediente Activo	300.00
Meoocel K4M	120.00
Almidón 1500	30.00
Prosolv SMCC90	96.00
Flo Rápido a la Lactosa	120.00
Acido Esteárico	4.50
Estearato de Magnesio (No-Bov)	4.50
Peso Total del Comprimido (mg)	675.00

EJEMPLO 8

300 MG DE FORMULACIONES DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN

5

CONTROLADA

SISTEMA DE MATRIZ HIDROFÍLICA

La siguiente Tabla 11 proporciona una formulación de comprimidos de liberación controlada de la invención que contiene 300 mg del ingrediente activo, hidrocloreuro de vernakalant, en un sistema de matriz hidrofílico. La formulación hidrofílica # 300-2 fue preparada al reducir el peso calculado del comprimido de 675 mg de la formulación hidrofílica # 300-1 a 630 mg reduciendo la cantidad de Flo Rápido a la Lactosa y Prosolv SMCC 90.

15

Tabla 11: 300 mg de Formulación Hidrofílica

	Formulación Hidrofílica #300-2
Ingredientes	mg/comprimido
Ingrediente Activo	300.00
Metocel K4M	120.00
Almidón 1500	30.00
Prosolv SMCC90	90.00
Flo Rápido a la Lactosa	81.00
Acido Esteárico	4.50
Estearato de Magnesio (No-Bov)	4.50
Peso Total del Comprimido (mg)	630.00

EJEMPLO 9

100 MG DE FORMULACIONES DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN

5

CONTROLADA

SISTEMA DE MATRIZ HIDROFÍLICA (No-CELULOSA)

La siguiente Tabla 12 proporciona tres formulaciones de comprimidos de liberación controlada de la invención que contienen 100 mg del ingrediente activo, hidrocloreto de vernakalant, en un sistema de matriz hidrofílica (no celulosa). Las formulaciones hidrofílicas (no celulosas) # 100-1 y # 100-3 se prepararon mediante el método directo de compresión. La formulación hidrofílica (no celulosa) # 100-2 se preparó mediante el método de densificación húmeda descrito en este documento considerando que el ingrediente activo y almidón se mezclan con agua seguido del secado y mezclado con los excipientes directos de compresión. Todas las tres formulaciones registraron pesos de los comprimidos de 225 mg.

Tabla 12: 100 mg de Formulaciones Hidrofílicas (no-celulosa)

	Formulación Hidrofílica (No- Celulosa) #100-1	Formulación Hidrofílica (No- Celulosa) #100-2	Formulación Hidrofílica (No- Celulosa) #100-3
Ingredientes	mg/comprimido	mg/comprimido	mg/comprimido
Ingrediente Activo	100.00	100.00	100.00
Almidón 1500	-	10.00	10.00
Prosolv SMCC90	33.75	32.00	39.50
Flo Rápido a la Lactosa	-	46.25	50.00
Polietileno Glicol	45.00	-	-
Carbopol 971P	-	33.75	-
Poliox WSR 1105	-	-	22.50
Emcompress Anhidro	27.50	-	-
Eudragit RS PO	15.75	-	-
Acido Esteárico	1.50	1.50	1.50
Estereato de Magnesio (No-Bovino)	1.50	1.50	1.50
Peso Total del Comprimido (mg)	225.00	225.00	225.00

La formulación hidrofílica (no-celulosa) #100-2 fue preparada también mediante el método directo de compresión descrito en este documento.

EJEMPLO 10

300 MG DE FORMULACIONES DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

10 SISTEMA DE MATRIZ HIDROFÍLICA (NO-CELULOSA)

La siguiente Tabla 13 proporciona una formulación de comprimidos de liberación controlada de la invención que contiene 300 mg del ingrediente activo, hidrocloreto de vernakalant, en un sistema de matriz hidrofílica (no-celulosa). La formulación hidrofílica (no-celulosa) #300-1 fue preparada al comprimir tres veces el peso calculado de la formulación hidrofílica (no-celulosa) #100-2 después de reducir el peso final calculado del comprimido de 675 mg a 630 mg reduciendo las cantidades de Prosolv SMCC 90, Flo Rápido a la Lactosa y Carbopol 71G presentes en la formulación final.

20

Tabla 13: 300 mg de Formulación Hidrofílica (no-celulosa)

	Formulación Hidrofílica (No- Celulosa) #300- 1
Ingredientes	mg/comprimido
Ingrediente Activo	300.00
Almidón 1500	30.00
Prosolv SMCC90	90.00
Flo Rápido a la Lactosa	105.00
Carbopol 971P	96.00
Acido Esteárico	4.50
Estearato de Magnesio (No- Bovino)	4.50
Peso Total del Comprimido (mg)	630.00

EJEMPLO 11

5 100 mg DE FORMULACIONES DE LIBERACIÓN CONTROLADA
 SISTEMA DE MATRIZ HIDROFÓBICA Y SISTEMA GRASA-CERA

10 La siguiente Tabla 14 proporciona formulaciones de comprimidos
 de liberación controlada de la invención que contiene 100 mg del ingrediente
 activo, hidrocloreuro de vernakalant, en un sistema de matriz hidrofóbica o en un
 sistema grasa-cera (fusión caliente). Estas formulaciones se prepararon
 mediante los métodos divulgados en este documento. La formulación del
 sistema de matriz hidrofóbica en el Ejemplo 1 es mostrada para propósitos de
 comparación únicamente.

15

Tabla 14: 100 mg de Formulaciones de Liberación Controlada

	Formulación Hidrofóbica #100-1**	Formulación Grasa-Cera #100-1**	Formulación Hidrofílica #100-1*
Ingredientes	%w/w	%w/w	% w/w
Ingrediente Activo	44.44	44.44	33.33
Metocel K4M	-	-	15.00
Alcohol Cetilo	-	22.22	-
Etilcelulosa	8.80	-	-
Kollidon SR	31.11	-	-
Almidón 1500	-	-	5.00
Prosolv SMCC90	-	15.56	15.23
Lactosa	14.22	16.44	30.43
Acido Esteárico	0.67	0.67	0.50
Estearato de Magnesio (No-Bov)	0.67	0.67	0.50
Total	100.00	100.00	100.00

* Peso del Comprimido: 300 mg

** Peso del Comprimido: 225 mg

5

EJEMPLO 12

100 MG DE FORMULACIONES DE LIBERACIÓN CONTROLADA
SISTEMA DE MATRIZ HIDROFÓBICA

La siguiente Tabla 15 proporciona formulaciones de comprimidos de liberación controlada de la invención que contienen 100 mg del ingrediente activo, hidrocloreuro de vernakalant, en un sistema de matriz hidrofóbica. La formulación hidrofóbica #100-2 y la formulación hidrofóbica #100-3 se prepararon utilizando Kollidon SR y Etilcelulosa Estándar 4 como los agentes de liberación controlada. La formulación hidrofóbica #100-4 se preparó utilizando Kollidon SR y Eudragit RS PO como los polímeros de liberación controlada. Todas las tres formulaciones se procesaron mediante el método directo de compresión divulgado en este documento.

Tabla 15: 100 mg de Formulaciones Hidrofóbicas

	Formulación Hidrofóbica #100-2	Formulación Hidrofóbica #100-3	Formulación Hidrofóbica #100-4
Ingredientes	mg/comprimido	mg/comprimido	mg/comprimido
Ingrediente Activo	100.00	100.00	100.00
Etilcelulosa	20.00	20.00	-
Kollidon SR	70.00	70.00	45.00
Almidón 1500	32.00	32.00	-
Emcompress Anhidro	-	-	32.00
Eudragit RS PO	-	-	45.00
Prosolv SMCC90	-	15.56	-
Acido Esteárico	1.50	1.50	1.50
Estearato de Magnesio	1.50	1.50	1.50
Peso Total del Comprimido (mg)	225.00	225.00	225.00

La siguiente Tabla 16 proporciona una formulación de comprimidos de liberación controlada de la invención que contiene 100 mg del
5 ingrediente activo, hidrocloreuro de vernakalant, en un sistema de matriz hidrofóbica. Esta formulación, formulación hidrofóbica #100-5, se preparó mediante el método de densificación húmeda.

Tabla 16: 100 mg de Formulación Hidrofóbica

	Formulación Hidrofóbica #100-5
Ingredientes	mg/comprimido
Ingrediente activo	100.00
Povidona K 29/32	11.00
Kollidon SR	60.00
Emcompress Anhidro	31.00
Eudragit RS PO	20.00
Acido esteárico	1.50
Estearato de Magnesio	1.50
Peso Total del Comprimido (mg)	225.00

EJEMPLO 13

100 mg DE FORMULACIONES DE LIBERACIÓN CONTROLADA
SISTEMA DE MATRIZ HIDROFÍLICA/HIDROFÓBICA

5

La siguiente Tabla 17 proporciona una formulación de comprimidos de liberación controlada de la invención que contiene 100 mg del ingrediente activo, hidrocloreto de vernakalant, en un sistema de matriz hidrofílica/hidrofóbica. La formulación hidrofílica/hidrofóbica #100-1 se preparó utilizando Maltodextrina como el agente hidrofóbico y Carbopol 71G como el agente hidrofílico de liberación controlada. Se preparó la formulación utilizando el método directo de compresión divulgado en este documento.

10

Tabla 17: 100 mg de Formulación Hidrofílica/Hidrofóbica

	Formulación Hidrofílica/Hidrofóbica #100-1
Ingredientes	mg/comprimido
Ingrediente activo	100.00
Flo Rápido a la Lactosa	39.00
Carbopol 71G	11.00
Emcompress Anhidro	39.50
PovidonaK29/32	10.00
Maltodextrina	22.50
Acido Esteárico	1.50
Estearato de Magnesio	1.50
Peso Total del Comprimido (mg)	225.00

15

La siguiente Tabla 18 proporciona una formulación de comprimidos de liberación controlada de la invención que contiene 100 mg del ingrediente activo, hidrocloreto de vernakalant, en un sistema de matriz hidrofílica/hidrofóbica. La formulación hidrofílica/hidrofóbica #100-2 se preparó utilizando el método de densificación húmeda descrito en este documento y Kollidon SR y Eudragit RS PO como su principal agente hidrofóbico de

20

liberación controlada y Metocel K4M como su agente hidrofílico de liberación controlada.

Tabla 18: 100 mg de Formulación Hidrofílica/Hidrofóbica

	Formulación Hidrofílica/Hidrofóbica #100-2
Ingredientes	mg/comprimido
Ingrediente Activo	100.00
Metocel K4M	11.00
Kollidon SR	50.00
Emcompress Anhidro	30.00
Povidona K29/32	11.00
Eudragit RS PO	20.00
Acido Esteárico	1.50
Estearato de Magnesio	1.50
Peso Total del Comprimido (mg)	225.00

5

EJEMPLO 14

300 MG DE FORMULACIONES DE LIBERACIÓN CONTROLADA
SISTEMA DE MATRIZ HIDROFÍLICA/HIDROFÓBICA

10 La siguiente Tabla 19 proporcina una formulación de comprimidos de liberación controlada de la invención que contiene 300 mg del ingrediente activo, hidrocloreuro de vernakalant, en un sistema de matriz hidrofílica/hidrofóbica. La formulación hidrofílica/hidrofóbica #300-1 se preparó al comprimir tres veces el peso de la formulación hidrofílica/hidrofóbica #100-2

15 (el peso final calculado del comprimido de 675 mg fue reducido a 630 mg reduciendo y ajustando las cantidades de Metocel K4M, Povidona K29/32, Kollidon SR, Eudragit RS PO y Emcompress Anhidro presentes en la formulación).

Tabla 19: 300 mg de Formulación Hidrofílica/Hidrofóbica

	Formulación Hidrofílica/Hidrofóbica #300-1
Ingredientes	mg/comprimido
Ingrediente Activo	300.00
Metocel K4M	30.00
Kollidon SR	135.00
Emcompress Anhidro	81.00
Povidona K29/32	30.00
Eudragit RS PO	45.00
Acido Esteárico	4.50
Estearato de Magnesio	4.50
Peso Total del Comprimido (mg)	630.00

EJEMPLO 15

100 MG DE FORMULACIONES DE LIBERACIÓN CONTROLADA

5

SISTEMA GRASA-CERA

La siguiente Tabla 20 proporciona tres formulaciones de comprimidos de liberación controlada de la invención que contienen 100 mg del ingrediente activo, hidrocloreuro de vernakalant, en un sistema grasa-cera.

10

Todas las tres formulaciones se prepararon por el método grasa-cera divulgado en este documento en donde todos los ingredientes, excepto el estearato de magnesio y ácido esteárico, se dispersaron en la cera, i.e., alcohol cetostearilo.

Tabla 20: 100 mg de Formulaciones Grasa-Cera

	Formulación Grasa-Cera #100-2	Formulación Grasa-Cera #100-3	Formulación Grasa-Cera #100-4
Ingredientes	mg/comprimido	mg/comprimido	mgcomprimido
Ingrediente Activo	100.00	100.00	100.00
Prosolv SMCC 90	50.00	35.00	35.00
Flo Rápido a la Lactosa	37.00	37.00	37.00
Alcohol Cetostearilo	35.00	50.00	50.00
Acido Esteárico	1.50	1.50	1.50
Estearato Magnesio	1.50	1.50	1.50
Peso Total del Comprimido (mg)	225.00	225.00	225.00

La formulación grasa-cera #100-3 y #100-4 también se prepararon mediante el método grasa-cera descrito en este documento en 5 donde únicamente el ingrediente activo se dispersa en la grasa-cera.

La siguiente Tabla 21 proporciona una formulación de comprimidos de liberación controlada de la invención que contiene 100 mg del ingrediente activo, hidrocloreuro de vernakalant, en un sistema grasa-cera. La formulación se preparó por el método grasa-cera en donde únicamente el 10 ingrediente activo se dispersa en la grasa-cera, i.e., alcohol cetilo.

Tabla 21: 100 mg de Formulaciones Grasa-Cera

	Formulación Grasa-Cera #100-5
Ingredientes	mg/comprimido
Ingrediente Activo	100.00
Prosolv SMCC 90	29.75
Flo Rápido a la Lactosa	36.00
Alcohol Cetilo	56.25
Acido Esteárico	1.50
Estearato de Magnesio	1.50
Peso Total del Comprimido (mg)	225.00

EJEMPLO 16

300 MG DE FORMULACIONES DE LIBERACIÓN CONTROLADA
SISTEMA GRASA-CERA

5 La siguiente Tabla 22 proporciona una formulación de comprimidos de liberación controlada de la invención que contiene 300 mg del ingrediente activo, hidrocloreuro de vernakalant, en un sistema grasa-cera. Esta formulación se preparó por los métodos divulgados en este documento.

10 Tabla 22: 300 mg de Formulaciones Grasa-Cera

	Formulación Grasa-Cera #300-1
Ingredientes	mg/comprimido
Ingrediente activo	300.00
Prosolv SMCC 90	105.00
Flo Rápido a la Lactosa	111.00
Alcohol Cetostearilo	150.00
Acido Esteárico	4.50
Estearato de Magnesio	4.50
Peso Total del Comprimido (mg)	675.00

EJEMPLO 17

100 MG DE FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN INMEDIATA

15 Una formulación de comprimidos de liberación inmediata que contiene 100 mg del ingrediente activo, hidrocloreuro de vernakalant, se preparó para propósitos de comparación únicamente mediante el método directo de compresión divulgado en este documento. La formulación fue mezclada en pequeñas bolsas de PE y posteriormente comprimidas manualmente con una
20 sola presión al extremo del comprimido con un punzón adecuado para comprimidos. Se mezcló el ingrediente activo con Almidón 1500 en una bolsa pequeña PE y luego pasaron a través de una malla # 30. Luego se transfirió

la mezcla seleccionada a su bolsa de polietileno original junto con Prosolv SMCC90, Flo Rápido a la Lactosa y Explotab y mezclada por 2 minutos. Una porción (e.g., 1 g) de esta combinación fue luego mezclada con estearato de magnesio y ácido esteárico en una bolsa de PE, transferida nuevamente a la
5 mezcla a granel por una malla #30 y mezclada por 1 minuto. Las tabletas se comprimieron con un punzón adecuado con una sola presión para obtener una firmeza de 7-12 KN. La formulación se describe en la Tabla 23 a continuación.

Tabla 23: 100 mg de Formulaciones de Comprimidos de Liberación Inmediata

Ingrediente	Mgcompr.	% w/w	Wt.(g)
Compuesto Moduladro de Canal Iónico	100.00	33.33	5.00
Explotab (Almidón Glicolato Sódico)	3.00	1.00	0.15
Flo Rápido a la Lactosa	117.50	39.17	5.88
Estearato de Magnesio	1.50	0.50	0.08
Prosolv SMCC90	60.00	20.00	3.00
Almidón1500	15.00	5.00	0.75
Acido Esteárico	3.00	1.00	0.15
Peso Total del Comprimido	300.00	100.00	15.00

10

EJEMPLO 18

DISOLUCIÓN *IN-VITRO* DE FORMULACIONES DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE LA INVENCION

15 El perfil de liberación *in vitro* de las formulaciones de la invención puede determinarse empíricamente al examinar la disolución de las formulaciones de comprimidos en el tiempo. Una USP aprobó que el método para pruebas de disolución o liberación puede ser utilizado para medir la porción de liberación *in vitro* (USP 24; NF 19 (2000) pp. 1941-1951). Por
20 ejemplo, un comprimido con peso que contiene el ingrediente activo es

agregado a un volumen medido de una solución que contiene 0.9% de NaCl en agua, en donde el volumen de la solución será tal que la concentración del ingrediente activo después de la liberación sea menor del 20% de saturación. Se mantiene la mezcla a 37°C y se la agita o sacude lentamente para mantener el comprimido en suspensión. La liberación del ingrediente activo disuelto como una función de tiempo podrá luego ser seguida por varios métodos conocidos en el arte, tal como espectrofotométricamente, HPLC, espectroscopía de masa, y similares, hasta que la concentración de la solución llegue a ser constante o hasta que sea mayor que el 90% de liberación del ingrediente activo.

Se proporciona este Ejemplo como una guía de asistencia en la práctica de la invención, y no pretende ser una limitación al ámbito de la invención.

La siguiente Tabla 24 proporciona los porcentajes medios de la liberación de disolución de las formulaciones de comprimidos seleccionadas y controladas de la invención que contienen 100 mg del ingrediente activo. Los porcentajes disueltos indicados son valores medios basados en el número de comprimidos examinados para cada formulación.

Tabla 24: Porcentajes Medios de Liberación de la Disolución de 100 mg de las formulaciones de liberación controlada

	Formulaciones					
	Hidrofilicas #100-2	Hidrofilicas (No-Celulosa) #100-2	Hidrofóbicas #100-5	Grasa-Cera #100-4	Grasa-Cera #100-5	Hidrofilica / Hidrofóbica #100-2
% Disueltas después de 0.5 hrs	23	22	18	29	30	16
% Disueltas después de 1 hora	32	29	29	42	41	24
% Disueltas después de 2 horas	45	39	45	58	57	36
% Disueltas después de 4 horas	61	54	67	78	85	53

	Formulaciones					
	Hidrofilicas #100-2	Hidrofilicas (No-Celulosa) #100-2	Hidrofóbicas #100-5	Grasa- Cera #100-4	Grasa- Cera #100-5	Hidrofilica / Hidrofóbica #100-2
% Disueltas después de 6 horas	71	67	82	91	95	66
% Disueltas después de 8 horas	78	78	88	98	97	74
% Disueltas después de 10 hrs	83	87	92	102	98	81
% Disueltas después de 12 hrs	86	93	94	103	99	85
# de comprimidos examinados	6	6	6	6	3	6
Ingrediente Activo en 12 horas (%)	22.6	1.6	16.7	7.6	1.6	12.7

Para propósitos de comparación únicamente, la Figura 1 muestra un perfil de liberación (liberación con porcentaje acumulado en el tiempo) para la formulación de comprimidos de liberación inmediata que contiene 100 mg del ingrediente activo (según lo descrito arriba en el Ejemplo 13). Más del 80% del ingrediente activo en la formulación de comprimidos de liberación inmediata se disolvió en quince minutos.

La siguiente Tabla 25 proporciona los porcentajes de liberación de disolución de las formulaciones de comprimidos seleccionadas controladas de la invención que contienen 300 mg del ingrediente activo.

Tabla 25: Porcentaje Medio de Liberación de la Disolución de 300 mg de Formulaciones de Liberación Controlada

	Formulaciones			
	Hidrofilicas #300-2	Hidrofilicas (N-Celulosa) #300-1	Grasa- Cera #300-1	Hidrofilica/ Hidrofóbica# 300-1
% Disueltas después de 0.5 hrs	18	16	30	26

Disueltas después de 1 hora	27	21	41	36
% Disueltas después de 2 horas	41	28	57	47
% Disueltas después de 4 horas	61	41	75	63
% Disueltas después de 6 horas	75	53	87	74
% Disueltas después de 8 horas	85	66	95	82
% Disueltas después de 10 horas	92	78	99	89
% Disueltas después de 12 horas	97	91	101	94

EJEMPLO 19

5 PERFILES FARMACOCINÉTICOS *IN VIVO* DE LAS FORMULACIONES DE LA INVENCION

Los perfiles farmacocinéticos *in vivo* de las formulaciones de la invención se determinan de la siguiente manera. Las formulaciones de la invención se administraron a perros en un experimento controlado para determinar el perfil farmacocinético de cada formulación examinada. Una sola formulación de comprimidos de liberación controlada fue administrada vía oral a cada grupo de perros. Se recopilaron las muestras de sangre a través de la vena yugular o cefálica en predosis de (0), 15, 30, 60, 90, 120, 240, 360, 480, 600 y 1440 minutos después de la administración o en predosis de (0), 30, 60, 90, 120, 240, 360, 480, 600, 720 and 1440 minutos posteriores a la administración.

Se determinaron los niveles de concentración del ingrediente activo en las muestras de plasma de cada punto de tiempo utilizando métodos estándares conocidos por un experto en el arte. Se trazaron los niveles de concentración en una curva farmacocinética estándar (tiempo en minutos

versus concentración en ng/mL) y el área bajo la curva extrapolada al infinito (AUC_{inf}), la C_{max} (nivel máximo de concentración del plasma sanguíneo del ingrediente activo) y T_{max} (tiempo después de la administración de la formulación cuando ocurre el nivel máximo de concentración del plasma) fueron calculados. En general, una formulación de liberación controlada debe proporcionar una curva farmacocinética más amplia mientras se minimiza la C_{max} al compararla con la curva farmacocinética de una formulación de liberación inmediata. En otras palabras, un ratio grande de AUC_{inf}/C_{max} es deseable para cada formulación de liberación controlada de la invención.

10 Conforme se indica a continuación en los Ejemplos, las formulaciones de comprimidos de liberación controlada de la invención demuestran la habilidad para liberar al ingrediente activo en la sangre por un período de tiempo más largo que la correspondiente formulación de liberación inmediata.

La siguiente Tabla 26 presenta las concentraciones de plasma del ingrediente activo, hidrocloreto de vernakalant, en perros que recibieron la formulación de comprimidos de liberación inmediata que contiene 100 mg del ingrediente activo, hidrocloreto de vernakalant, conforme se encuentra señalado arriba en el Ejemplo 17; una formulación de comprimidos de liberación controlada hidrofílica de la invención que contiene 100 mg del ingrediente activo, (i.e., formulación hidrofílica #100-2); una formulación de comprimidos de liberación controlada hidrofílica de la invención que contiene 300 mg del ingrediente activo (i.e., formulación hidrofílica #300-1); una formulación de comprimidos grasa-cera de liberación controlada de la invención que contiene 100 mg del ingrediente activo (i.e., formulación grasa-cera #100-3); y una formulación hidrofóbica de comprimidos de liberación controlada de la invención que contiene 100 mg del ingrediente activo (i.e., formulación hidrofóbica #100-3). Las concentraciones se dan como $\mu\text{g/mL}$ y son un promedio obtenido de $n = 3$ perros a menos que se indique lo contrario.

Tabla 26: Concentraciones de Plasma del ingrediente activo en perros después de la administración oral de varias formulaciones de la invención

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

ND = Ninguna detección, * n=2, ** n=1

5 De los promedios de concentración arriba indicados, el área bajo la curva (AUC_{inf}), T_{max} y C_{max} se calcularon y su radio determinó (AUC_{inf}/C_{max}), según se muestra en la Tabla 27 abajo. Todas las cuatro formulaciones de liberación controlada obtuvieron T_{max} más tarde, que con la formulación de liberación inmediata. Para el radio de AUC_{inf}/C_{max} , la

10 formulación de liberación inmediata tuvo el radio más bajo fuera de las cinco formulaciones, mientras que las formulaciones hidrofílicas y de grasa-cera obtuvieron los mejores radios. Además, se observó un incremento dependiente de dosis en AUC_{inf} para las concentraciones de formulación hidrofílica #300-1 en comparación con la formulación hidrofílica #100-2.

15

Taba 27: Parámetros Farmacocinéticos

	Formulaciones				
	Liberación Inmediata	Hidrofóbicas #100-2	Hidrofilicas #300-1	Grasa-Cera #100-3	Hidrofóbicas #100-3
C_{max} (µg/mL)	0.770	0.375	0.986	0.599	0.244
T_{max} (minutos)	30	240	240	90	90
AUC_{inf} (µg/ML/ minutos)	96	143	407	134	94
AUC_{inf}/C_{max}	125	381	413	223	387

Según se muestra arriba, todas las cuatro formulaciones de comprimidos de liberación controlada obtienen más tarde T_{max} que con las 5 formulaciones de comprimidos de liberación inmediata y todas las cuatro tuvieron curvas farmacocinéticas más amplias mientras ee minimizaba C_{max} .

La siguiente Tabla 28 presenta las concentraciones de plasma del ingrediente activo, hidrocloreuro de vernakalant, en perros que recibieron una formulación de comprimidos hidrofílica de liberación controlada de la 10 invención que contiene 300 mg del ingrediente activo, (i.e., formulación hidrofílica #300-2); una formulación de comprimidos grasa-cera de liberación controlada de la invención que contiene 300 mg del ingrediente activo (i.e., formulación grasa-cera #300-1); una formulación de comprimidos hidrofílica/hidrofóbica de liberación controlada de la invención que contiene 300 15 mg del ingrediente activo (i.e., formulación hidrofóbica #300-1), y una formulación de comprimidos (no-celulosa) hidrofílica de la invención que contiene 300 mg del ingrediente activo (i.e., formulación hidrofílica (no celulosa) #300-1). Las concentraciones se dan como µg/mL y son un promedio obtenido de n = 3 perros a menos que se indique lo contrario.

20

Tabla 28: Concentraciones de plasma del ingrediente activo en perros después de la administración oral de varias formulaciones de la invención

Tiempo (min)	Formulaciones			
	Hidrofilicas #300-2	Grasa-Cera #300-1	Hidrofilicas/Hidrofóbicas #300-1	Hidrofilicas(no-celulosa) #300-1
0	ND	ND	ND	ND
30	0.321*	0.240	0.058*	0.513
60	0.560	0.696*	0.244	1.976
90	0.992	1.031	1.096	2.945
120	0.981	0.973	1.217	2.421
240	1.516	0.833	1.475	0.692
360	0.785	0.720	0.468	0.321
480	0.329	0.600	0.272	0.239
600	0.209	0.539	0.147	0.218
720	0.171	0.352*	0.100	0.141
1440	0.042	0.056**	0.015*	0.026*

ND = Ninguna detección, * n=2, ** n=1

- De los promedios de concentración arriba indicados, el área bajo la curva (AUC_{inf}), T_{max} y C_{max} se calcularon y su radio determinó (AUC_{inf}/C_{max}), según se muestra en la Tabla 29 abajo. Para el radio de AUC_{inf}/C_{max} , la formulación hidrofílica #300-2 y la formulación grasa-cera #300-1 tuvieron los mejores radios.

10 Tabla 29: Parámetros Farmacocinéticos

	Formulaciones			
	Hidrofilicas #300-2	Grasa-Cera #300-1	Hdrofilica/Hidrofóbica#300-1	Hidrofilicas (no-celulosa) #300-1
C_{max} (µg/mL)	1.516	1.031	1.475	2.945
T_{max} (minutos)	240	90	240	90

	Formulaciones			
	Hidrofilicas #300-2	Grasa- Cera #300-1	Hdrofilica/ Hidrofóbica#3 00-1	Hidrofilicas (no-celulosa) #300-1
AUC _{inf} (µg/ML/minutos)	578	645	469	600
AUC _{inf} /C _{max}	381	626	318	204

En comparación con una formulación de comprimidos comparable de liberación inmediata, todas las cuatro formulaciones tuvieron más tarde T_{max} y curvas farmacocinéticas más amplias mientras se minimizaba C_{max}.

5

EJEMPLO 20

PERFILES FARMACOCINÉTICOS *IN VIVO* DE FORMULACIONES DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE LA INVENCIÓN ADMINISTRADA EN HUMANOS

10

La formulación hidrofílica #300-2 y la Formulación Grasa-Cera #300-2 se administraron cada una como una dosis (300 mg del ingrediente activo) a seis sujetos de género masculino y femenino saludables (seis sujetos por formulación). La sangre fue extraída en pre-dosis (0 horas), 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16 y 24 horas post dosis. Los parámetros farmacocinéticos medios de cada formulación se muestran en la siguiente Tabla 30:

15

Tabla 30 Parámetros Farmacocinéticos de 300 mg del ingrediente activo

	Hidrofilica Comparativa #300-2	Grasa-Cera Comparativa #300-1
C _{max} (ng/mL)	290	296
T _{max} (horas)	2.0	1.75
AUC _{0-inf} (ng/mL/ hora)	2029	1984

En base a los resultados indicados arriba, la formulación hidrofílica #300-2 fue administrada en una dosis doble (600 mg del ingrediente activo) a seis sujetos saludables de género masculino y femenino. La sangre fue extraída en pre-dosis (0 horas), 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16 y 24 horas post dosis. Los parámetros farmacocinéticos medios se muestran en la siguiente Tabla 31:

Tabla 31: Parámetros Farmacocinéticos de 600 MG de ingrediente activo

	Hidrofílica Comparativa #300-2 (X2)
C _{max} (ng/mL)	706
T _{max} (horas)	2.0
AUC _{0-inf} (ng/mL/hras)	5307

10

EJEMPLO 21

PREVENCIÓN DE LA RECURRENCIA DE FIBRILACIÓN
AURICULAR/PALPITACIÓN AURICULAR

Se condujo el siguiente estudio para evaluar, *inter alia*, la eficacia de las formulaciones de la invención en sujetos humanos con fibrilación auricular sostenida (fibrilación auricular por más de 72 horas y por menos de 6 meses de duración).

Se administró a los sujetos una formulación de la invención en el Día 1 y fueron monitoreados por los primeros 3 días de dosificación. Los sujetos quienes aún tenían fibrilación auricular en el tercer día de dosificación fueron convertidos vía eléctrica a ritmo sinusal. Los sujetos convertidos al ritmo sinusal sin intervención (distinto a la medicación de estudio) o quienes fueron electrocardiovertidos exitosamente continuaron con la medicación de estudio por un total de 28 días con la administración del tratamiento en estudio.

Un total de 221 sujetos fueron incluidos en el estudio, 75 sujetos recibieron placebo, 71 sujetos recibieron diariamente por dos ocasiones una

cápsula que contiene una formulación de comprimidos de liberación controlada de la invención (300 mg del ingrediente activo b.i.d.), formulación hidrofílica #300-2, 75 sujetos recibieron dos veces al día una cápsula que contiene dos formulaciones de comprimidos de liberación controlada de la invención (600 mg del ingrediente activo b.i.d.), formulación hidrofílica #300-2. La mayor parte de los sujetos en estudio fueron de género masculino (61.4%) y Caucásicos (100%), con una edad media de 64 ± 10 años (rango 32-83 años). Un total de 171 sujetos se convirtieron a ritmo sinusal al Día 3 del estudio y continuaron recibiendo la medicación en estudio hasta el Día 28.

10 El momento en el que se documentó por primera vez la recurrencia sintomática de la fibrilación auricular sostenida o la palpitación auricular fue más largo en sujetos que recibieron el ingrediente activo que en sujetos que recibieron placebo. El 43.1% de sujetos con placebo estuvieron en ritmo sinusal el Día 28 comparado con el 61.6% de los sujetos tratados con 300 mg del ingrediente activo b.i.d. y el 62.4% de sujetos tratados con 600 mg del ingrediente activo b.i.d.

Este estudio demostró la capacidad de la formulación hidrofílica #300-2 para reducir la recurrencia a corto plazo de fibrilación auricular.

20

EJEMPLO 22

DISPOSICIÓN Y BALANCE DE LA MASA DEL HIDROCLORURO DE VERNAKALANT DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

Se designó este estudio para examinar la farmacocinética y disposición del hidrocloreuro de vernakalant, y para estimar el balance de la masa después de la administración de una sola intravenosa (IV) y de las dosis vía oral de hidrocloreuro de ^{14}C -vernakalant para voluntarios saludables de género masculino. En vista de que el hidrocloreuro de vernakalant es principalmente metabolizado por CYP2D6, se compararon los sub-grupos de genotipos CYP2D6 AMs y DMs.

MÉTODOS

Participantes

Ocho voluntarios de género masculino proporcionaron un
5 consentimiento escrito antes de realizar cualquier evaluación; Todos
completaron el estudio según lo planificado. El estudio de cohorte tuvo una
edad media de 32 años (entre 21-42 años) e incluyó 6 personas de raza
blanca, 1 de raza negra y 1 asiático. El peso medio fue de 74.1 kg (entre 68.9-
85.7 kg) y la estatura media fue de 178 cm (entre 169-199 cm). El genotipo
10 inicial caracterizó a 6 hombres como AMs y a 2 como DMs; sin embargo, 1 AM
no presentó las características fenotípicas esperadas y luego de una repetición
de pruebas posteriores se determinó que era un metabolizador intermedio.

Diseño del Estudio

El presente estudio en la fase 1 utilizó un diseño comparativo de
15 estudio abierto, de secuencia única. Se admitió a los participantes al centro de
estudios el día anterior a la dosificación. (*es decir*, día -1 y día 21) y recibieron
240 mg de hidroclicloruro de vernakalant ¹⁴C en una infusión IV de 10 minutos en
100 mL de suero fisiológico en el día 1 y en una cápsula de gel oral tomada
con 250 mL de agua en el día 22, aproximadamente 1 hora después de una
20 comida normal. La actividad específica de la dosis administrada fue 0.329
μCi/mg, produciendo una dosis radioactiva total de 78.96 μCi. Los
participantes permanecieron recluidos en el centro por 7 días luego de la
administración de fármacos para asegurar la recolección de muestras de orina
y heces para la recuperación de la radioactividad. Luego de 2 semanas
25 adicionales de seguimiento en calidad de pacientes ambulatorios, el cohorte
regresó al centro 3 semanas después de cada dosis (*es decir*, días 21 y 42)
para las evaluaciones del final del estudio.

El presente estudio cumplió con los principios de la Declaración de Helsinki y sus enmiendas y con las Prácticas Clínicas Comunes. El comité de ética institucional del lugar del estudio aprobó el protocolo y lo informó mediante un consentimiento formal.

5 Recolección de Muestras

El hidrocloreuro de vernakalant y sus metabolitos se midieron en plasma y orina y la radioactividad total (^{14}C) fue determinada en plasma, sangre total, orina, heces, saliva y (si se aplica) vómito. Los días 1 y 22 se recolectaron 6-mL de muestras de sangre para análisis de hidrocloreuro de vernakalant del plasma y un total de ^{14}C fueron recolectados antes de la dosificación, en los minutos 5, 15, 30 y 45 y a las 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18 y 24 horas después de la terminación de la administración por vía IV u oral y después cada 24 horas por 6 días adicionales, así como al final de la evaluación del estudio. Se obtuvieron muestras adicionales a los 5 minutos de la infusión IV y a su término. Además, los días 1 y 22 se recolectaron 10-mL de muestras de sangre para procesos metabólicos 0.5, 2.8 y 24 horas después de la dosificación.

Se recolectó orina para medir el hidrocloreuro de vernakalant, metabolitos y ^{14}C durante las 4 horas anteriores a la dosificación para los intervalos de 0 a 1, 1 a 2, 2 a 4, 4 a 8, 8 a 12 y 12 a 24 horas después de la dosificación y luego para cada intervalo de 24 horas por 6 días adicionales. Se recolectaron muestras de heces para análisis ^{14}C por 12 a 24 horas antes de la dosificación y para cada periodo de 24 horas por 7 días posteriores a la dosificación. También se recolectaron muestras de orina y heces al final de la evaluación de estudio. Se obtuvo saliva para el análisis ^{14}C antes de la dosificación, 0.25, 0.5, 2 y 8 horas después y en el acontecimiento de cualquier evento adverso relacionado al tratamiento con respecto a la disgeusia. Se recolectó vómito para el análisis ^{14}C en cualquier momento que éste ocurriese en los 7 días después de la administración por vía oral.

Evaluaciones de Seguridad

Los acontecimientos adversos fueron evaluados a diario, clasificados según la intensidad y relación con el tratamiento, y codificados de acuerdo con el diccionario MedDRA versión 6.1. Los signos vitales, exámenes
5 físicos, 12 electrocardiogramas de plomo (ECG) y análisis de laboratorio incluyendo química clínica, hematología y análisis de orina se evaluaron mediante selección, 7 días después de la dosificación y al final de la evaluación del estudio. La supervisión telemétrica se inició aproximadamente 12 horas antes de la dosificación y continuó por 24 horas. Adicionalmente, se
10 obtuvieron los signos vitales y 12 ECG de plomo 15 minutos antes de la dosificación; la evaluación de los signos vitales se repitió a los 15, 30, 60 y 90 minutos después de la dosificación y luego a diario por 7 días.

Genotipificación CYP2D6

La genotipificación CYP2D6 fue realizada mediante análisis de
15 polimorfismo nucleótido único por medio de una reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (Capiro Diagnostik AB, Eskilstuna, Suecia).

Análisis Farmacocinéticos

El plasma y las concentraciones de orina del hidrocloreuro de vernakalant, los metabolitos del Compuesto 2, Compuesto 3 y Compuesto 4 y
20 sus correspondientes productos de glucuronidación (Figura 7; designada con la letra G) se determinaron mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas tandem (LC/MS/MS). Las muestras de plasma se sometieron primero a extracción de fase sólida en cartuchos de SPE conteniendo una fase MCX de 30-mg (Waters, Milford, Mass); las muestras de orina se analizaron
25 directamente. Para determinar los conjugados de glucurónido y sulfato, las muestras de plasma y orina se sometieron a una desconjugación con una solución de β -glucuronidasa (5000 unidades/mL en 0.1M de amortiguador de acetato de sodio pH 5.0) y fueron incubadas por 30 horas (plasma) o 20 horas

(orina) a 37°C. Posteriormente, las muestras de orina fueron inyectadas directamente en la columna y las muestras de plasma fueron adicionalmente tratadas con SPE según se describe anteriormente. Una alícuota de 100-μL fue inyectada en una columna Cadenza CD-C18 (250 × 4.6 mm i.d., 3-μm tamaño de partícula; Imtakt, Kyoto, Japón) mantenida a 40°C en un Módulo de Separación modelo Alliance 2690 (Waters). Las muestras fueron eluidas a un ritmo de flujo de 1.0 mL/min con una fase móvil de metanol (fase A) y 15 mM de formiato de amonio en agua (fase B) (30%:70%, v:v) por 35 minutos, seguido por un gradiente de paso para 90%:10% (v:v) por 7 minutos. Las radiocromatografías se registraron dividiendo el efluente de la columna LC en 2 partes con un divisor de flujo ajustable ASI Quicksplit. La mayor parte fue dirigida a un colector de 200 fracciones Foxy (Isco, Lincoln, Neb); se añadió centelleador Pico Fluor 30® a cada fracción; y la radioactividad fue medida en un analizador de centelleo líquido Packard TriCarb™. La otra parte del efluente de la columna LC fue dirigida al modelo API 3000 MS (MDX Sciex, Concord, Canadá) con detección de ionización por electrospray para la confirmación e identificación estructural.

Los valores farmacocinéticos fueron analizados utilizando análisis no compartimentales por medio de WinNonlin versión 5.0 (Pharsight Corp. Mountain View, California). Los parámetros incluyeron áreas bajo la curva de tiempo para la concentración del fármaco (AUC_{0-t}), calculados por medio de la integración trapezoidal desde el momento 0 hasta el momento de la última concentración calculable (C_t); AUC se extrapoló desde el momento 0 hasta la infinidad, calculado como $AUC_{0-t} + C_t/k_{el}$, donde k_{el} es la constante de ritmo de eliminación de la terminal calculada por regresión lineal de la porción lineal de la terminal del logaritmo C_t -curva de tiempo ($AUC_{0-\infty}$); eliminación de media vida ($t_{1/2}$), calculado como $\ln 2/k_{el}$; máxima concentración de fármaco observada (C_{max}) y el momento en que fue observada sin interpolación (T_{max}); despeje (CL), calculado como $dosis/AUC_{0-\infty}$; volumen aparente de la distribución de la fase terminal (V_{dz}); volumen de distribución en estado

estacionario (V_{ss}); y despeje renal (CL_R), calculado como el hidrocloreto de vernakalant total no modificado en orina/plasma $AUC_{0-\infty}$. La biodisponibilidad oral (F) se determinó del ratio de $AUC_{0-\infty}$ después de la dosificación por vía oral a $AUC_{0-\infty}$ después de la dosificación por vía IV, y se utilizó para calcular el
5 despeje oral (CL/F), V_{dz} después de la dosificación por vía oral (V_{dz}/F), y V_{ss} después de la dosificación por vía oral (V_{ss}/F).

Los presentes análisis farmacocinéticos y los cálculos de la radioactividad total incluyeron el periodo desde la dosificación hasta 168 horas (7 días) después. La cantidad de estos analitos excretados en orina se calculó
10 de acuerdo con el periodo de tiempo y acumulativamente en los 7 días. El ^{14}C total en la orina y heces (y vómito, si se aplica) también se determinó por tiempo y acumulativamente en el estudio para la estimación del balance de masa.

Métodos Estadísticos

15 Las concentraciones de hidrocloreto de vernakalant y metabolitos en el plasma y orina y el ^{14}C total en el plasma, sangre total, orina, heces y saliva fueron analizados descriptivamente. Las concentraciones menores al límite más bajo de cuantificación fueron establecidas en 0. Las estadísticas descriptivas fueron usadas también para los valores farmacocinéticos, que
20 fueron presentados por separado para los 5 AMs y 2 DMs. El metabolizador intermedio fue excluido de las comparaciones del subgrupo. Los parámetros de seguridad fueron resumidos descriptivamente para el cohorte total.

RESULTADOS

Farmacocinética

25 Las descripciones del tiempo de concentración del plasma del hidrocloreto de vernakalant y sus metabolitos se muestran después de la dosificación por vía IV (Figura 4) y oral (Figura 5). Con la dosificación por vía

IV se obtuvo un C_{max} similar en AMs y DMs. Con la dosificación por vía oral, sin embargo, se observó C_{max} tres veces más alto en los DMs que en los AMs. Siguiendo la fase de distribución alfa, algunas diferencias entre AMs y DMs fueron evidentes. La concentración de plasma del hidrocloreuro de vernakalant disminuyó mucho más rápidamente en los AMs después de 90 minutos. La concentración media de plasma del Compuesto 2G fue substancialmente más alta, pero las concentraciones medias del Compuesto 4 y Compuesto 4G fueron sustancialmente más bajas en los AMs que en los DMs. La glucuronidación del hidrocloreuro de vernakalant fue menos pronunciada en los DMs. Las descripciones del tiempo de concentración fueron cualitativamente similares después de la infusión IV y la administración por vía oral.

El hidrocloreuro de vernakalant fue distribuido extensamente en los tejidos después de la infusión IV, independientemente del genotipo; la media de V_{ss} fue 123.1 L para AMs y 112.7 L para DMs; los valores respectivos de la media de V_{dz} fueron 208.9 L y 162.2 L. En contraste, la media del terminal $t_{1/2}$ del hidrocloreuro de vernakalant fue más larga en DMs que en AMs después de la infusión IV (5.66 vs 2.19 h) (Tabla 32). Esta diferencia reflejó un ritmo CL de plasma 3.3. más bajo en DMs (19.8 vs 64.9 L/h); como resultado, la exposición total al hidrocloreuro de vernakalant fue 3 veces más alta en DMs ($AUC_{0-\infty}$, 11,035 vs 3605 ng·h/L).

El hidrocloreuro de vernakalant fue absorbido rápidamente después de la administración por vía oral, con una media T_{max} de 1.8 horas en AMs y 1.25 horas en DMs (ver Tabla 32). El plasma CL del hidrocloreuro de vernakalant nuevamente fue más lento en DMs, con el $t_{1/2}$ 2.5 veces más largo (4.73 vs 1.89 h) y el $AUC_{0-\infty}$ 6 veces más alto (9090 vs 1504 ng·h/mL) en este subconjunto. La biodisponibilidad oral del hidrocloreuro de vernakalant determinada del radio de $AUC_{0-\infty}$ después de la administración oral versus la dosificación por vía IV-fue 40.2% en AMs y 81.8% en DMs.

Los valores farmacocinéticos también se determinaron para los metabolitos del hidrocloreuro de vernakalant, incluyendo el Compuesto 2 4-O-

desmetilado, el Compuesto 3 3-O-desmetilado, el Compuesto 4 diastereómero de vernakalant, y sus respectivos glucurónidos (glucurónido de vernakalant, Compuesto 2G, Compuesto 3G y Compuesto 4G). El metabolito primario en AMs fue el Compuesto 2G, que se formó rápidamente y fue calculable al término de la infusión de 10 minutos (Figura 4). La concentración del Compuesto 2G de plasma llegó al nivel máximo 1.4 horas después de la infusión IV y 2.4 horas después de la administración oral en los AMs (Figuras 4 y 5) y fue eliminada con $t_{1/2}$ respectivo de 3.3 y 3.2 horas (Tabla 32). La media C_{max} fue de aproximadamente de 15 a 20 veces más alta y la media $AUC_{0-\infty}$ fue 10 veces más alta en AMs que en DMs. Por el contrario, el metabolito primario en DMs fue glucurónido de vernakalant, con valores C_{max} 2 veces más altos y valores $AUC_{0-\infty}$ aproximadamente 4 veces más altos en DMs.

El metabolito del Compuesto 3 no fue detectable en el plasma en la mayoría de los límites de tiempo, aunque el Compuesto 3G fue calculable. El $AUC_{0-\infty}$ del Compuesto 3G fue aproximadamente 3 veces más alto en DMs que en AMs, reflejando un $t_{1/2}$ más alto en lugar de una gran diferencia en C_{max} en los subconjuntos. Finalmente, el Compuesto 4 y el Compuesto 4G fueron identificados principalmente en los DMs. En vista de los valores T_{max} y $t_{1/2}$, estos metabolitos parecen ser tanto producidos como despejados más lentamente que los otros metabolitos en los DMs.

Excreción Urinaria

El hidrocloreuro de vernakalant no modificado representó un porcentaje mayor de recuperación urinaria en DMs que en AMs después de la infusión IV (22.6% vs 8.5%) y la administración oral (21.9% vs 3.5%). La proporción de excreción del hidrocloreuro de vernakalant no modificado fue máxima en la primera hora después de la infusión IV (7.04 y 8.33 mg/h en AMs y DMs, respectivamente). La recuperación urinaria del fármaco no modificado estuvo completa en 24 horas en AMs y en 48 horas en DMs. La media CL_R de hidrocloreuro de vernakalant después de la infusión IV fue 5.60 L/h en AMs y

4.43 L/h en DMs. La comparación de las cantidades acumulativas de metabolitos de hidrocloreuro de vernakalant por 7 días después de la dosificación apoya las diferencias en las concentraciones de plasma observadas entre los subgrupos. Se recuperaron cantidades mayores del
5 Compuesto 2 y Compuesto 2G en orina de AMs, mientras que cantidades mayores de glucurónido de vernakalant, Compuesto 3G, Compuesto 4 y Compuesto 4G-además de niveles más altos de hidrocloreuro de vernakalant no modificado -fueron recuperados en DMs (Tabla 33).

Radioactividad Total

10 El $t_{1/2}$ de ^{14}C total del plasma fue más largo en DMs que en AMs después de la infusión IV (9.46 vs 4.59 h) y administración oral (7.78 vs 4.21 h) de ^{14}C -hidrocloreuro de vernakalant (Tabla 3). No obstante, la media $\text{AUC}_{0-\infty}$ para ^{14}C total fue únicamente de 12% a 14% más alta en DMs. Cualitativamente se obtuvieron resultados similares para ^{14}C total en sangre
15 total, aunque el C_{max} más bajo y valores $\text{AUC}_{0-\infty}$ sugirieron que el hidrocloreuro de vernakalant y sus metabolitos no son elevados por las células de sangre circulantes (Tabla 34). En la saliva, ^{14}C total alcanzó su nivel máximo en 0.4 horas después de la infusión IV y 2 horas después de la administración oral, con los valores C_{max} estando en lo más alto después de la dosificación por vía
20 IV en lugar de oral tanto en AMs (1498 vs 257 ng·eq/mL) como en DMs (1435 vs 693 ng·eq/mL).

Balance de Masa

La media de recuperación de ^{14}C en la orina fue marginalmente más alta en AMs que en DMs después, tanto de la infusión IV (92.9% vs
25 84.3%) como de la administración oral (91.4% vs 81.7%) (Figura 6). Sin embargo un DM sospechaba de pérdida de orina después de la dosificación por vía IV (recuperación urinaria ^{14}C correspondiente al 72.2%) y una muestra de orina descartada después de la dosificación oral (recuperación urinaria ^{14}C

del 76.5%) Se detectaron niveles bajos de radioactividad-cerca del nivel más bajo de cuantificación de 10 dpm/mL-en 3 individuos al final de la evaluación del estudio en el día 42, reflejando probablemente los antecedentes del método de cuantificación de ^{14}C . La recuperación de heces de ^{14}C promediaron en 5 7.3% en AMs y 5.6% en DMs después de la infusión IV y 7.7% y 6.5%, respectivamente, después de la administración oral. No se detectó ninguna radioactividad en las muestras de heces en el día 42.

La recuperación de ^{14}C en orina y heces después de la administración de hidrocloreto de vernakalant ^{14}C fue resumida para 10 proporcionar un estimado de balance de masa. La media de recuperación fue de 99.7% en AMs y 89.2% en DMs después de la infusión IV y 98.7% en AMs y 88.2% en DMs después de la administración oral. La recuperación más baja en DMs probablemente refleja la sospecha de pérdida de orina y muestra descartada en 1 individuo.

15 Seguridad

Eventos adversos emergentes relacionados al tratamiento ocurrieron en 6 (75%) de los 8 individuos después de la administración IV y oral del hidrocloreto de vernakalant ^{14}C , pero ninguno suspendió por esta razón. El más común de los eventos adversos, el dolor de cabeza, fue 20 reportado por 3 individuos después de cada ruta de administración, sin embargo solo 1 se quejó de dolor de cabeza después de la dosificación IV y oral. La disgeusia, señalada por 3 individuos después de la infusión IV, no ocurrió después de la administración oral. Los únicos otros eventos adversos que afectaron a más de 1 individuo fueron parestesia (2 individuos después de 25 la infusión IV) y eflorescencia (2 individuos después de la dosificación oral). El investigador consideró a todos los eventos adversos como leves a excepción de los episodios de dolencia relacionada con la influenza y fisura anal (1 cada uno), que fueron moderados y no estaban relacionados con el tratamiento del estudio. El dolor de cabeza en 2 individuos después de la dosificación IV y oral 30 y los 3 incidentes de disgeusia después de la dosificación IV fueron los únicos

eventos adversos relacionados con fármacos que ocurrieron en más de 1 individuo.

Se observaron disminuciones en el pulso-máxima, 6 latidos por minuto-entre los 60 minutos de cada dosificación. Ocurrieron pequeños incrementos transitorios en la presión sanguínea diastólica 30 minutos después de la infusión IV y 60 minutos después de la dosificación oral. No se registraron cambios consistentes en la presión sanguínea sistólica. El ECG no demostró ningún cambio clínicamente importante. Cuatro participantes tuvieron anomalías ECG el día anterior a la administración de hidrocloreto de vernakalant – conducción intraventricular demorada en 3 y taquicardia en 1 – que el investigador consideró clínicamente insignificantes. Ningún resultado de laboratorio clínicamente importante fue reportado como un evento adverso. Los niveles elevados de creatina quinasa que fueron evidentes en 4 participantes principalmente durante el periodo de pacientes ambulatorios se atribuyeron al ejercicio.

DISCUSIÓN

El hidrocloreto de vernakalant es distribuido y metabolizado rápidamente y extensamente, según se evidencia por las bajas concentraciones de plasma del fármaco no modificado relativo a aquellos de sus principales metabolitos 30 minutos después de la infusión IV y 60 minutos después de la administración oral en el presente estudio. Los metabolitos recuperados fueron cualitativamente similares con ambas rutas de administración y dependieron del genotipo CYP2D6 del individuo. En los AMs, el hidrocloreto de vernakalant fue metabolizado predominantemente por CYP2D6 al Compuesto 2 de metabolito desmentilado 4-O-, la mayor parte del cual fue rápidamente glucuronizado. El hidrocloreto de vernakalant fue además glucuronizado directamente, lo cual es especialmente prominente en los DMs; el metabolismo por medio de la desmetilación de 3-O al Compuesto 3 o por medio de inversión quiral al Compuesto 4 pareció ser de vías menores en

AMs y DMs, aún con menor importancia en AMs. Los conjugados de glucurónido son normalmente inactivos y son eliminados rápidamente pero en algunos casos pueden ser reciclados de nuevo al fármaco padre (Kroemer H.K and Klotz, U. Clin. Pharmacokinet. 23:292-310 (1992)). Sin embargo las descripciones de tiempo de concentración del hidrocloreuro de vernakalant y el Compuesto 2 no mostraron evidencia de reciclaje. Por otra parte, el hidrocloreuro de vernakalant fue eliminado rápidamente, principalmente en la orina y se observó una recuperación sustancial del fármaco y metabolitos no modificados dentro de las primeras varias horas luego de la administración.

10 El hidrocloreuro de vernakalant fue distribuido extensamente en el tejido tanto en AMs y DMs. La media V_{dz} y V_{ss} fue de aproximadamente 30 a 40 veces mayor que el volumen total de sangre (aproximadamente 5.2 L en un hombre de 70 kg) y 4 a 5 veces mayor que el total de agua corporal (aproximadamente 42 L en un hombre de 70 kg) (Davies, B. and Morris, T., Pharm Res. 10:1093-1095 (1993)). Esta distribución rápida y extensa fue probablemente responsable de la falta de diferencia en el C_{max} observado entre AMs y DMs con la dosificación por vía IV.

El metabolismo del hidrocloreuro de vernakalant fue más lento y menos extenso en DMs que en AMs, según refleja el AUCs de plasma más alto y la recuperación urinaria de hidrocloreuro de vernakalant no modificado en el subconjunto DM. Consecuente con los niveles de plasma más altos del fármaco no modificado luego de la dosis, el hidrocloreuro de vernakalant fue despejado más lentamente en DMs con el resultado que el $t_{1/2}$ del hidrocloreuro de vernakalant no modificado fue de alrededor de 2.5 veces más largo en aquel subconjunto. La descripción del metabolito también se diferenció entre AMs y DMs (Figura 7). Según lo esperado, el Compuesto 2G, el mayor metabolito en AMs, se generó en cantidades mucho más pequeñas en DMs, en quienes el metabolito predominante fue el glucurónido de vernakalant. Los Compuesto 4, Compuesto 4G y Compuesto 3G representaron metabolitos

menores, aunque cada uno fue producido en cantidades más altas en DMs que en AMs.

Aunque el hidrocloreuro de vernakalant fue absorbido rápidamente después de la administración por vía oral, la biodisponibilidad oral fue aproximadamente 2 veces más alta en DMs que en AMs (81.9% vs 40.2%), contribuyendo a una exposición más alta del fármaco en DMs, probablemente como resultado del despeje presistemático más bajo.

El balance de masa fue demostrado tanto con las dosis por vía IV y por vía oral al final del día 7 de la parte clínica del estudio. En AMs, la media de recuperación de la dosificación de ^{14}C administrada fue del 99.7% después de la infusión IV y 98.7% después de la administración por vía oral. La media de recuperación del ^{14}C pareció más baja en DMs, sin embargo este subconjunto tenía únicamente 2 miembros, 1 de los cuales tenía una aparente pérdida de orina después de la dosis por vía IV y una muestra de orina descartada después de la dosis por vía oral. La prueba de balance de masa fue apoyada por la ausencia de radioactividad calculable en el plasma, orina y heces 7 días después de la dosificación y por el $t_{1/2}$ del ^{14}C total (4.59 h en AMs y 9.46 h en DMs después de la infusión IV; 4.21 h y 7.78 h después de la dosificación por vía oral).

La dosis de 240-mg de hidrocloreuro de vernakalant usados en el presente estudio es consistente con las dosis usadas en pruebas clínicas de pacientes con AF (Roy, D. *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.* 44:2355-2361 (2004)). Para una persona de 70 kg, 240 mg es equivalente a 3.4 mg/kg. En pruebas clínicas, el hidrocloreuro de vernakalant fue administrado como una infusión IV 3-mg/kg por un lapso de 10 minutos; si el AF persistía después de 15 minutos de observación, se suministraba una segunda infusión de 2 mg/kg por 10 minutos. El régimen convirtió rápidamente el AF a ritmo sinusal y fue bien tolerado. Del mismo modo, se descubrió que una dosis por vía oral de 300-mg dos veces al día mediante una formulación de liberación sostenida era bien

tolerada y eficaz para mantener el ritmo sinusal siguiendo la conversión del AF.¹¹

En el presente estudio, la dosis única de hidrocloreuro de vernakalant fue bien tolerada. El dolor de cabeza y disgeusia –este último observado únicamente después de la infusión IV- fueron los eventos adversos más comunes. No se observaron cambios clínicamente importantes en los signos vitales o en los ECG en los individuos del estudio.

Estudios Clínicos Adicionales

El efecto del genotipo CYP2D6 en la farmacocinética del hidrocloreuro de vernakalant y el metabolismo también fue analizado en dos estudios de fase 3 en multicentros con asignación al azar, de doble ciego, con placebo controlado, en los cuales los pacientes de ≥ 18 años de edad con AF común o AFL no común con una duración de >3 horas a ≤ 45 días fueron tratados ya sea con 3mg/kg de hidrocloreuro de vernakalant o placebo por medio de infusión de 10 minutos, seguido por una segunda infusión de 10 minutos de 2 mg/kg de hidrocloreuro de vernakalant (o placebo) si se presentaba el AF o AFL después de un periodo de 15 minutos de observación. La concentración de plasma del hidrocloreuro de vernakalant y su metabolito desmetilado 4-O (Compuesto 2) se determinaron mediante un método LC-MS/MS válido con un límite de cuantificación más bajo de 0.005 $\mu\text{g/ml}$. La genotipificación CYP2D6 se realizó mediante un análisis único de polimorfismo nucleótido por medio de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (Cario Diagnostik AB, Eskilstuna, Suecia). El genotipo CYP2D6 fue evaluado en 193 pacientes; únicamente 7 pacientes tuvieron un genotipo DM.

Bajas concentraciones del metabolito del Compuesto 2 estuvieron presentes en las muestras de sangre recolectadas a los 10 a 35 minutos después del inicio de la primera infusión, con concentraciones máximas alcanzadas a los 35 a 50 minutos. De los seis DMs CYP2D6 que recibieron 2 dosis de hidrocloreuro de vernakalant, el C_{max} y AUC_{0-90} de hidrocloreuro de

vernakalant fueron comparables a los valores encontrados en los AMs (Figura 8). Un DM CYP2D6 recibió 1 dosis de hidrocloreuro de vernakalant; los valores C_{max} y AUC_{0-90} en este individuo fueron más altos que la media de valores para los AMs, pero dentro del rango de valores observados entre los AMs.

5 Conclusiones

La farmacocinética y metabolismo del hidrocloreuro de vernakalant dependen en el genotipo CYP2D6. El hidrocloreuro de vernakalant se sometió a la distribución rápida y extensa durante la infusión, que resultó en valores C_{max} similares en AMs y DMs con dosificación por vía IV, pero no por vía oral.

- 10 Comparado con los AMs, los DMs tuvieron una exposición total más alta al hidrocloreuro de vernakalant no modificado, un $t_{1/2}$ de eliminación más larga del fármaco, una concentración más baja del Compuesto 2G y una concentración más alta del glucurónido de vernakalant, así como los menores metabolitos del Compuesto 4, Compuesto 3 y sus respectivos glucurónidos. Estas rutas
- 15 alternas de despeje reducen la magnitud de la diferencia en la exposición al hidrocloreuro de vernakalant entre los AMs y DMs. Dada su magnitud, estas diferencias no son probables de ser importantes clínicamente con el uso por vía IV de corto periodo, *por ejemplo*, para el tratamiento inmediato de arritmia aguda, sin embargo puede ser importante para el uso en un periodo largo o
- 20 administración por vía oral, *por ejemplo*, para la prevención de la arritmia.

Tabla 32. Farmacocinética del hidrocloruro de Vernakalant y sus Metabolitos Después de la Administración por Vía IV o Vía Oral de una Dosis única de 240-mg, mediante Polimorfismo CYP2D6

5	Parámetro Analito	Infusión IV		Administración Oral	
		AMs (n=5)	DMs (n=2)	AMs (n=5)	DMs (n=2)
10	C _{max} , ng/mL				
	Vernakalant	3227±1374	3972±1047	481.2±240.4	1558±37.5
	Glucurónido de Vernakalant	455.6±118.9	942.0±213.5	496.0±158.5	1078±297.7
	Compuesto 2	68.6±18.0	3.31±4.67	63.2±21.9	6.25±8.84
	Glucurónido del Compuesto 2	3489±371.4	180.5±48.8	3824±349.3	230.5±4.99
	Compuesto 3	2.85±3.94	3.72±5.26	1.41±3.16	9.08±2.16
	Glucurónido del Compuesto 3	45.1±8.80	70.5±14.4	53.0±14.7	74.0±6.53
	Compuesto 4	5.42±7.51	69.6±9.1	9.71±7.56	92.4±13.6
	Glucurónido del Compuesto 4	0	38.5±29.9	1.26±2.81	32.8±10.7
	T _{max} , h				
20	Vernakalant	0.17±0.004	0.13±0.06	1.80±0.45	1.25±1.06
	Glucurónido de Vernakalant	0.48±0.13	1.67±0.71	1.80±0.45	1.38±0.88
	Glucurónido del Compuesto 2	1.44±0.69	2.17±0.0	2.40±0.89	2.00±0.0

cont'd

Tabla 32. Farmacocinética del hidrocloruro de Vernakalant y sus Metabolitos Después de la Administración por Vía IV o Vía Oral de una Dosis Única de 240-mg, mediante Polimorfismo CYP2D6

5	Parámetro Analito	Infusión por Vía IV		Administración Oral	
		AMs (n=5)	DMs (n=2)	AMs (n=5)	DMs (n=2)
10	Compuesto 3	0.34±0.12*	0.42 [†]	0.77 [†]	1.25±1.06
	Compuesto 4	0.68±0.36*	4.17±0.0	1.75±0.50	5.00±1.41
	Glucurónido del Compuesto 4	(n=0)	2.67±2.12	6.00 [†]	4.00±2.83
	AUC _{0-∞} , ng·h/mL				
	Vernakalant	3605±914.4	11,035±1237	1504±748.0	9090±2032
15	Glucurónido de Vernakalant	1791±764.1	8074±118.6	2076±809.3	7759±1252
	Compuesto 2	202.5±66.6	(n=0)	225.2±76.8	(n=0)
	Glucurónido del Compuesto 2	20,711±2708	1933±360.0	21,182±3137	2025±65.9
	Compuesto 3	(n=0)	(n=0)	(n=0)	(n=0)
	Compuesto 4	66.5 [†]	1463±172.4	(n=0)	1745±386.9
20	Glucurónido del Compuesto 4	(n=0)	291.6 [†]	(n=0)	430.3 [†]
	t _{1/2} , h				
	Vernakalant	2.19±0.23	5.66±0.20	1.89±0.21	4.73±0.14
	Glucurónido de Vernakalant	2.76±0.65	6.58±2.59	2.57±0.41	4.32±0.27
	Compuesto 2	2.28±0.29	(n=0)	2.19±0.29	(n=0)

cont'd

Tabla 32. Farmacocinética del hidrocloreuro de Vernakalant y sus Metabolitos Después de la Administración por Vía IV o Vía Oral de una Dosis Unica de 240-mg, mediante Polimorfismo CYP2D6

5	Parámetro Analito	Infusión IV		Administración Oral	
		AMs (n=5)	DMs (n=2)	AMs (n=5)	DMs (n=2)
10	Glucurónido del Compuesto 2	3.29±0.21	5.59±0.73	3.20±0.14	5.01±0.49
	Glucurónido del Compuesto 3	2.75±0.61	5.89±0.77	2.51±0.36	4.77±0.75
	Compuesto 4	2.87 [†]	11.9±0.16	(n=0)	10.4±0.10
	Glucurónido del Compuesto 4	(n=0)	9.10 [†]	(n=0)	16.3 [†]

*n=2; [†]n=1.

Tabla 33. Cantidad acumulativa de Vernakalant y sus Metabolitos Excretados en Orina Durante los 7 Días Después de la Administración de ¹⁴C-Vernakalant

5	Metabolitos Parámetro	Cantidad Acumulativa, mg			
		Infusión IV AMs (n=5)	DMs (n=2)	AMs (n=5)	Administración Oral DMs (n=2)
10	Vernakalant	18.39±3.23	49.06±8.42	7.58±3.57	47.47±8.34
	Glucurónido de Vernakalant	8.91±2.86	44.22±15.10	11.31±6.48	50.20±14.99
	Compuesto 2	3.11±0.85	0.48±0.02	3.88±1.14	0.62±0.19
	Glucurónido del Compuesto 2	120.01±19.03	11.36±5.52	121.76±44.38	12.03±0.51
	Compuesto 3	0.04±0.02	0.16±0.12	0.05±0.03	0.12±0.05
15	Glucurónido del Compuesto 3	1.99±0.61	4.30±2.18	1.97±0.42	4.68±0.19
	Compuesto 4	0	5.14±0.31	0.14±0.14	7.41±0.78
	Glucurónido del Compuesto 4	0.08±0.19	2.02±0.14	0.01±0.03	1.85±1.17

Tabla 34. Valores Farmacocinéticos para la Radioactividad* Total Después de la Administración por Vía IV o Vía Oral de ¹⁴C-Vernakalant

Valor	Infusión IV		Administración Oral	
	AMs (n=5)	DMs (n=2)	AMs (n=5)	DMs (n=2)
Plasma				
C _{max} , ng/mL	5943±539	4914±1023	6348±813	3954±346
T _{max} , h	1.02±0.22	0.17±0.00	2.20±1.10	1.50±0.71
AUC _{0-∞} , ng·h/mL	32,920±5495	37,763±921	32,908±5480	36,955±4555
t _{1/2} , h	4.59±0.60	9.46±0.74	4.21±0.52	7.78±2.21
Sangre total				
C _{max} , ng/mL	3891±994	4818±1589	3748±581	2581±168
T _{max} , h	0.72±0.37	0.17±0.00	2.20±1.10	1.50±0.71
AUC _{0-∞} , ng·h/mL	18,450±3106	26,107±4594	19,399±3909	21,106±969
t _{1/2} , h	3.15±0.35	5.97±1.61	3.25±0.24	6.73±0.33

*Expresado como ng-equivalentes de vernakalant.

Las varias inclusiones descritas anteriormente pueden ser combinadas para proporcionar inclusiones adicionales. Todas las patentes estadounidenses, publicaciones de solicitudes de patentes estadounidenses, solicitudes de patentes estadounidenses, patentes extranjeras, solicitudes de patentes extranjeras y publicaciones que no son patentes a las que se hace referencia en la presente especificación y/o que se encuentran enlistadas en la Hoja de Datos de la Solicitud se encuentran incluidas en la presente para referencias, en su totalidad. Los aspectos de las inclusiones pueden ser modificados, si es necesario para utilizar conceptos de varias patentes, solicitudes y publicaciones con el objeto de proporcionar aún más inclusiones

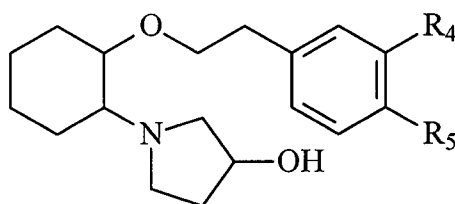
Estos y otros cambios pueden realizarse a las inclusiones en vista de la descripción detallada anteriormente. En general, en las siguientes reivindicaciones, los términos utilizados no deben ser considerados para limitar las reivindicaciones con respecto a las inclusiones específicas divulgadas en la especificación y las reivindicaciones, pero deben ser consideradas para incluir todas las inclusiones posibles junto con el ámbito total de los equivalentes a los cuales dichas reivindicaciones están intituladas. Por consiguiente, las reivindicaciones no se limitan por la divulgación.

REIVINDICACIONES

1. Un método para prevenir la arritmia en un mamífero, que comprende:

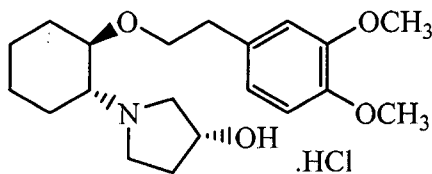
(a) determinar si el mamífero es un débil metabolizador (DM) del citocromo P450(CYP)2D6 o un amplio metabolizador del citocromo P450(CYP)2D6; y

(b) administrar al mamífero una cantidad efectiva terapéuticamente de una composición que comprende un compuesto modulador del canal iónico que tiene la estructura:



incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de la misma y mezclas de la misma o un solvato o sal aceptable farmacéuticamente de la misma; donde R_4 y R_5 son seleccionados independientemente de hidroxilo y C_1 - C_6 alcoxi.

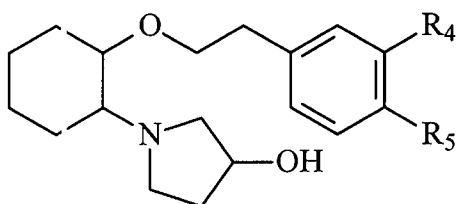
2. El método de la reivindicación 1 donde la composición comprende una sal monoclóridato de la fórmula:



3. Un método para la prevención de arritmia en un mamífero, que comprende:

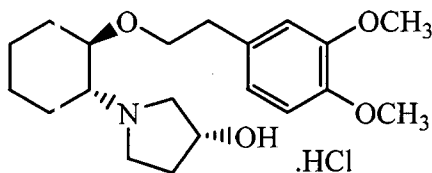
(a) determinar si el mamífero es un débil metabolizador (DM) del citocromo P450(CYP)2D6 o un amplio metabolizador del citocromo P450(CYP)2D6; y

(b) administrar al mamífero una cantidad suficiente de un compuesto modulador del canal iónico para lograr una concentración de plasma sanguíneo (C_{max}) de entre a rededor de 0.1 µg/ml y alrededor de 10 µg/ml por al menos un tiempo, donde dicho compuesto modulador del canal iónico comprende un compuesto modulador del canal iónico de la fórmula:



incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de la misma y mezclas de la misma, o un solvato o sal aceptable farmacéuticamente de la misma; donde R₄ y R₅ son seleccionados independientemente de hidroxilo y C₁-C₆alcoxi.

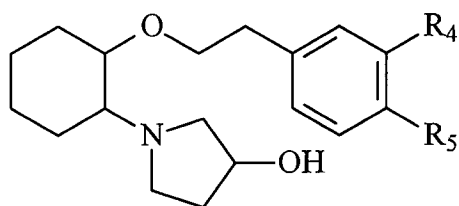
4. El método de la reivindicación 3 donde el compuesto modulador del canal iónico es una sal monoclóridato de la fórmula:



5. Un método para prevenir la arritmia en un mamífero que es un débil metabolizador (DM) del citocromo P450(CYP)2D6, que comprende:

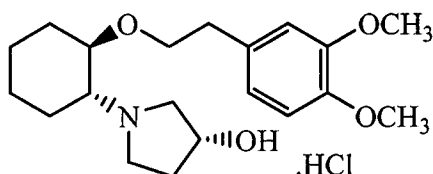
(a) identificar al mamífero como un DM del citocromo P450(CYP)2D6 ; y

(b) administrar al mamífero una cantidad efectiva terapéuticamente de una composición que comprende un compuesto modulador del canal iónico que tiene la estructura:



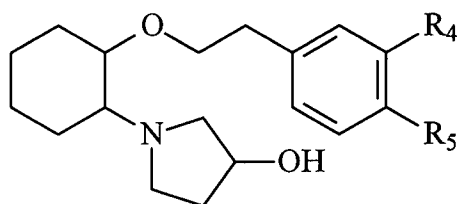
incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de la misma y mezclas de la misma, o un solvato o sal aceptable farmacéuticamente de la misma; donde R_4 y R_5 son seleccionados independientemente de hidroxilo y C_1 - C_6 alcoxi.

6. El método de la reivindicación 5 donde la composición comprende una sal monoclóridato de la fórmula:



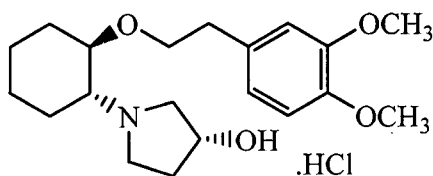
7. Un método para prevenir la arritmia en un mamífero que es un amplio metabolizador (AM) del citocromo P450(CYP)2D6, que comprende:

- (a) identificar al mamífero como un AM del citocromo P450(CYP)2D6; y
- (b) administrar al mamífero una cantidad efectiva terapéuticamente de una composición que comprende un compuesto modulador del canal iónico que tiene la estructura:



Incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de la misma y mezclas de la misma, o un solvato o sal aceptable farmacéuticamente de la misma; donde R_4 y R_5 son seleccionados independientemente de hidroxilo y C_1 - C_6 alcoxi.

8. El método de la reivindicación 7 donde la composición comprende una sal monoclóridato de la fórmula:



9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 donde la administración es mediante una ruta seleccionada del grupo que consta de: vía oral, tópica, parenteral, sublingual, rectal, vaginal e intranasal.

10. El método de la reivindicación 9 donde la administración parenteral es seleccionada del grupo que consta de la inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección epidural, inyección intrasternal e infusión.

11. El método de la reivindicación 9 donde la administración por vía oral comprende la administración de una forma de dosificación oral seleccionada del grupo que consta de un polvo, un gránulo, una tableta comprimida, una píldora, una cápsula, una pastilla, una goma de mascar, una oblea y una pastilla.

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 donde la arritmia es arritmia auricular.

13. El método de la reivindicación 12 donde la arritmia auricular es fibrilación auricular.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 donde la arritmia es arritmia ventricular.

15. El método de la reivindicación 14 donde la arritmia ventricular es fibrilación ventricular.

16. El método de la reivindicación 15 donde la fibrilación ventricular ocurre durante isquemia aguda.

17. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 donde la arritmia es una arritmia post quirúrgica.

18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 donde la arritmia es una arritmia recurrente en un mamífero que ha sufrido anteriormente una o más arritmias.

19. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 donde la cantidad efectiva terapéuticamente es suficiente para lograr una concentración total del compuesto modulador del canal iónico en el plasma sanguíneo del mamífero tiene una concentración mínima media de entre alrededor de 1 ng/ml y alrededor de 10 µg/ml y/o una concentración de estado estacionario de entre alrededor de 1 ng/ml y alrededor de 10 µg/ml.

20. El método de la reivindicación 19 donde la concentración total del compuesto modulador del canal iónico en el plasma sanguíneo del mamífero tiene una concentración mínima media de entre alrededor de 0.3 µg/ml y alrededor de 3 µg/ml y/o una concentración de estado estacionario de entre alrededor de 0.3 µg/ml y alrededor de 3 µg/ml.

21. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 donde el compuesto modulador del canal iónico es administrado mediante una o más dosis.

22. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 donde el compuesto modulador del canal iónico es administrado mediante una o más dosis de una formulación de comprimido que comprende el compuesto modulador del canal iónico y al menos un polímero del sistema matriz hidrófilo seleccionado del grupo que consta de: carbomer, maltodextrina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa y polioxoacetato.

23. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 donde el compuesto modulador del canal iónico es administrado mediante una dosificación de alrededor de 50-1500 mg por día.

24. Un método para aumentar la biodisponibilidad en un mamífero de un compuesto modulador del canal iónico que está metabolizado por el citocromo P450, que comprende la administración a dicho mamífero del compuesto modulador del canal iónico y una cantidad efectiva del compuesto inhibidor del citocromo P450.

25. Un método para identificar a un mamífero adecuado para la administración de periodo largo de un compuesto modulador del canal iónico que está metabolizado por el citocromo P450(CYP)2D6 que comprende:

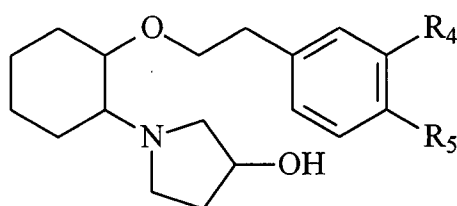
- (a) identificar a un mamífero con riesgo de arritmia; y
- (b) determinar que el mamífero es un amplio metabolizador (AM) del citocromo P450(CYP)2D6.

26. El método de la reivindicación 25, donde la arritmia es una arritmia recurrente o una arritmia post quirúrgica.

27. El método de la reivindicación 25, donde dicho mamífero ha sufrido anteriormente una o más arritmias.

28. Un método para prevenir una arritmia en un mamífero, que comprende:

- (a) identificar a un mamífero con riesgo de arritmia;
- (b) determinar que el mamífero es un amplio metabolizador (AM) del citocromo P450(CYP)2D6; y
- (c) administrar al mamífero una cantidad efectiva terapéuticamente de una composición que comprende un compuesto modulador del canal iónico que tiene la estructura:

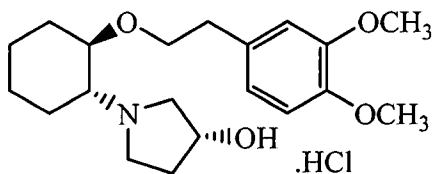


Incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de la misma y mezclas de la misma, o un solvato o sal aceptable farmacéuticamente de la misma; donde R₄ y R₅ son seleccionados independientemente de hidroxilo y C₁-C₆alcoxi, y

donde dicho compuesto es administrado al mamífero por un período largo.

29. El método de la reivindicación 28, donde el compuesto es administrado por vía oral.

30. El método de la reivindicación 28 donde la composición comprende una sal monoclóridato de la fórmula:



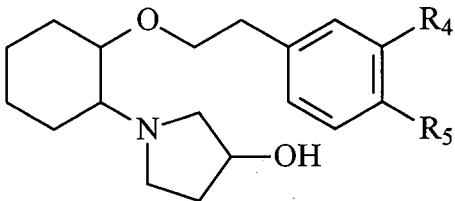
31. Un método para identificar a un mamífero para excluirlo de la administración por un período largo de un compuesto modulador del canal iónico

que está metabolizado por el citocromo P450(CYP)2D6 que comprende: determinar que el mamífero es un débil metabolizador (DM) del citocromo P450(CYP)2D6.

32. Un método para prevenir una arritmia en un mamífero, que comprende:

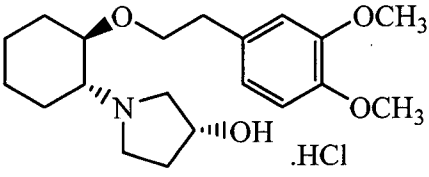
(a) identificar al mamífero como un amplio metabolizador (AM) del citocromo P450(CYP)2D6 o un débil metabolizador (DM) del citocromo P450(CYP)2D6; y

(b) administrar al mamífero una cantidad efectiva terapéuticamente de una composición que comprende un compuesto modulador del canal iónico que tiene la estructura:



Incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de la misma y mezclas de la misma, o un solvato o sal aceptable farmacéuticamente de la misma; donde R₄ y R₅ son seleccionados independientemente de hidroxilo y C₁-C₆alcoxi, si el mamífero es identificado como un AM del citocromo P450(CYP)2D6.

33. El método de la reivindicación 32 donde la composición comprende una sal monoclóridato de la fórmula:



34. Un método para prevenir una arritmia en un mamífero, que comprende la administración por vía oral al mamífero de una cantidad efectiva de una formulación comprimida de liberación controlada comprendiendo hidrócloruro de

vernakalant y uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente por un período de tiempo.

35. El método de la reivindicación 34, donde la cantidad de hidrocloreuro de vernakalant administrada al mamífero es mayor a 600 mg/día.

36. El método de la reivindicación 35, donde la cantidad de hidrocloreuro de vernakalant administrada al mamífero es de entre 600 mg/día y 1800 mg/día.

37. El método de la reivindicación 36, donde la cantidad de hidrocloreuro de vernakalant administrada al mamífero es de alrededor de 1000 mg/día.

38. El método de la reivindicación 34, donde al menos uno del uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente es un polímero del sistema matriz hidrófilo seleccionado del grupo que consta de carbomer, maltodextrina, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa and polioxoacetato.

39. El método de la reivindicación 34, donde la formulación comprimida de liberación controlada comprende: alrededor de 250 mg de hidrocloreuro de vernakalant; alrededor de 100 mg de hidroxipropil metil celulosa; alrededor de 25 mg de almidón pregelatinizado; alrededor de 75 mg celulosa microcristalina silicificada; alrededor de 67.5 mg de monohidrato de lactosa; alrededor de 3.75 mg de ácido esteárico; y alrededor de 3.75 mg de estearato de magnesio.

40. El método de la reivindicación 34, donde la formulación de comprimido de liberación controlada comprende: alrededor de 300 mg de hidrocloreuro de vernakalant; alrededor de 120 mg de hidroxipropil metil celulosa;

alrededor de 30 mg de almidón pregelatinizado; alrededor de 90 mg de celulosa microcristalina salicificada; alrededor de 81 mg de monohidrato de lactosa; alrededor de 4.5 mg de ácido esteárico; y alrededor de 4.5 mg de estearato de magnesio.

41. El método de la reivindicación 34, donde la formulación de comprimido de liberación controlada comprende: alrededor de 300 mg de hidrocloreuro de vernakalant; alrededor de 150 mg de alcohol cetoestearílico; alrededor de 105 mg de celulosa microcristalina silicificada; alrededor de 111 mg de monohidrato de lactosa; alrededor de 4.5 mg de ácido esteárico; y alrededor de 4.5 mg de estearato de magnesio.

42. El método de cualquiera de las reivindicaciones 39 a la 41, donde la cantidad de hidrocloreuro de vernakalant administrado al mamífero es de alrededor de 1000 mg/día.

43. El método de la reivindicación 34, donde la cantidad efectiva de la formulación de comprimido de liberación controlada es administrada al mamífero en una o dos dosis por día.

44. El método de la reivindicación 43, donde la cantidad efectiva de la formulación de comprimido de liberación controlada es administrada al mamífero en dos dosis por día, donde cada dosis comprende alrededor de 500 mg de hidrocloreuro de vernakalant.

45. El método de la reivindicación 34, donde la arritmia es una arritmia recurrente.

46. El método de la reivindicación 34, donde la arritmia es una arritmia post quirúrgica.

47. El método de la reivindicación 34, donde el período de tiempo es mayor a 48 horas.

48. El método de la reivindicación 47, donde el período de tiempo es mayor a una semana.

49. El método de la reivindicación 48, donde el período de tiempo es mayor a treinta días.

50. El método de la reivindicación 49, donde el período de tiempo es mayor a 90 días.

51. Un método para prevenir o postergar la recurrencia de una arritmia en un mamífero, comprendiendo la administración por vía oral al mamífero de una cantidad efectiva de hidrocloreuro de vernakalant, donde dicho hidrocloreuro de vernakalant es administrado al mamífero mediante una dosificación de alrededor de 500 mg b.i.d.

52. El método de la reivindicación 51, donde el hidrocloreuro de vernakalant es administrado al mamífero mediante una formulación de comprimido oral de liberación controlada, donde cada comprimido comprende: alrededor de 250 mg de hidrocloreuro de vernakalant; alrededor de 100 mg de hidroxipropil metil celulosa; alrededor de 25 mg de almidón pregelatinizado; alrededor de 75 mg de celulosa microcristalina silicificada; alrededor de 67.5 mg de monohidrato de lactosa; alrededor de 3.75 mg de ácido esteárico; y alrededor de 3.75 mg de estearato de magnesio.

53. Un método para prevenir o postergar la recurrencia de una arritmia en un mamífero, comprendiendo la administración por vía oral al mamífero de una cantidad efectiva de hidrocloreuro de vernakalant, donde dicho hidrocloreuro de

vernakalant es administrado al mamífero mediante una dosificación de alrededor de 300 mg b.i.d.

54. El método de la reivindicación 53, donde el hidrocloreuro de vernakalant es administrado al mamífero mediante una formulación de comprimido oral de liberación controlada, donde cada comprimido comprende: alrededor de 300 mg de hidrocloreuro de vernakalant; alrededor de 120 mg de hidroxipropil metil celulosa; alrededor de 30 mg de almidón pregelatinizado; alrededor de 90 mg de celulosa microcristalina silicificada; alrededor de 81 mg de monohidrato de lactosa; alrededor de 4.5 mg de ácido esteárico; y alrededor de 4.5 mg de estearato de magnesio .

55. El método de la reivindicación 53, donde el hidrocloreuro de vernakalant es administrado al mamífero mediante una formulación de comprimido oral de liberación controlada, donde cada comprimido comprende: alrededor de 300 mg de hidrocloreuro de vernakalant; alrededor de 150 mg de alcohol cetoestearílico; alrededor de 105 mg de celulosa microcristalina silicificada; alrededor de 111 mg de monohidrato de lactosa; alrededor de 4.5 mg de ácido esteárico; y alrededor de 4.5 mg de estearato de magnesio.

56. Una forma de dosificación unitaria de hidrocloreuro de vernakalant, que comprende entre 150 mg y 500 mg de hidrocloreuro de vernakalant.

57. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 56, que comprende alrededor de 250 mg de hidrocloreuro de vernakalant.

58. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 56, que comprende alrededor de 300 mg de hidrocloreuro de vernakalant.

59. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 56, que comprende alrededor de 500 mg de hidrocloreuro de vernakalant.

60. Una formulación de comprimido de liberación controlada de hidrocloreuro de vernakalant, que comprende alrededor de 250 mg de hidrocloreuro de vernakalant; alrededor de 100 mg de hidroxipropil metil celulosa; alrededor de 25 mg de almidón pregelatinizado; alrededor de 75 mg de celulosa microcristalina silicificada; alrededor de 67.5 mg de monohidrato de lactosa; alrededor de 3.75 mg de ácido esteárico; y alrededor de 3.75 mg de estearato de magnesio.

61. Una formulación de comprimido de liberación controlada de hidrocloreuro de vernakalant, que comprende alrededor de 300 mg de hidrocloreuro de vernakalant; alrededor de 120 mg de hidroxipropil metil celulosa; alrededor de 30 mg de almidón pregelatinizado; alrededor de 90 mg de celulosa microcristalina silicificada; alrededor 81 mg de monohidrato de lactosa; alrededor de 4.5 mg de ácido esteárico; y alrededor de 4.5 mg de estearato de magnesio.

62. Una formulación de comprimido de liberación controlada de hidrocloreuro de vernakalant, que comprende alrededor de 300 mg de hidrocloreuro de vernakalant; alrededor de 150 mg de alcohol cetoestearílico; alrededor de 105 mg de celulosa microcristalina silicificada; alrededor de 111 mg de monohidrato de lactosa; alrededor de 4.5 mg de ácido esteárico; y alrededor de 4.5 mg de estearato de magnesio.

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	WHEELER, Jeffery, Jerome,
III-1-5	Address	6190 Agronomy Road, 6th Floor Vancouver, british Columbia V6T 1Z3 Canada
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	CA
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	BEATCH, Gregory, N.,
III-2-5	Address	6190 Agronomy Road, 6th Floor Vancouver, British Columbia V6T 1Z3 Canada
III-2-6	State of nationality	CA
III-2-7	State of residence	CA
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	LAHERTY, Carol, D.
IV-1-2	Address	Seed Intellectual Property Law Group PLLC Suite 5400 701 Fifth Avenue Seattle, Washington 98104 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	206 622-4900
IV-1-4	Facsimile No.	206 682-6031
IV-1-5	e-mail	kylek@seedip.com
IV-2	Additional agent(s)	
IV-2-1	Name(s)	additional agent(s) with same address as first named agent HERMANNNS, Karl, R.; COSTANZA, Kevin, S.; ROTH, Carol, J.; ABRAMONTE, Frank (NA); BARRETT, Jared, M.; BENNETT, Harold, H.; BIERMAN, Ellen, M.; BOLLER, Timothy, L.; CARLSON, David, V.; CHAMBERLIN, Donna; CHRISTIANSEN, William, T.; DE GUZMAN, Dennis, M.; DURRANCE, Nathaniel,

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

		E.; ENFIELD, David, L. (NA); EVANS, Jason, T.; FERRON, William, O., Jr.; HAN, Hai (NA); HUNDLEY, Jeffrey, E.; IANNUCCI, Robert; KLASSEN, Karl, L.; LIN, Qing (NA); LINFORD, Lorraine; RINGER, Eric, M.; ROSENMAN, Stephen, J.; ROSOK, Mae, Joanne; SEYEDALI, Nima, A.; SHARKEY, Richard, G.; STERN, Ronald; TARLETON, E., Russell; URVATER, Julie, A.; WAGNER, Emily, W.; WHITE, James, A. D.
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	04 May 2007 (04.05.2007)
VI-1-2	Number	60/916,129
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	01 August 2007 (01.08.2007)
VI-2-2	Number	61/066,156
VI-2-3	Country	US
VI-3	Priority claim of earlier national application	
VI-3-1	Filing date	05 March 2008 (05.03.2008)
VI-3-2	Number	61/034,119
VI-3-3	Country	US
VI-4	Priority claim of earlier national application	
VI-4-1	Filing date	17 March 2008 (17.03.2008)
VI-4-2	Number	61/037,198
VI-4-3	Country	US
VI-5	Priority document request	
	The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2, VI-3, VI-4

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VI-6	Incorporation by reference : where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.		
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	100	-
IX-3	Claims	12	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	10	-
IX-7	TOTAL	128	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. Cardiome	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-18	other	Transmittal Letter	
IX-18	other	PTO - 06 Fee Worksheet	
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	3	
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	/Carol D. Laherty, Reg. No. 51,909/	
X-1-1	Name (LAST, First)	LAHERTY, Carol, D.	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	---	--

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 November 2008 (13.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/137778 A2

(51) International Patent Classification:

A61P 9/06 (2006.01) A61K 31/402 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(74) Agents: LAHERTY, Carol, D. et al.; Seed Intellectual Property Law Group PLLC, Suite 5400, 701 Fifth Avenue, Seattle, WA 98104 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2008/062551

(22) International Filing Date: 2 May 2008 (02.05.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/916,129	4 May 2007 (04.05.2007)	US
61/066,156	1 August 2007 (01.08.2007)	US
61/034,119	5 March 2008 (05.03.2008)	US
61/037,198	17 March 2008 (17.03.2008)	US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): CAR-DIOME PHARMA CORP. [CA/CA]; 6190 Agronomy Road, 6th Floor, Vancouver, British Columbia V6T 1Z3 (CA).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WHEELER, Jeffery, Jerome [US/CA]; 6190 Agronomy Road, 6th Floor, Vancouver, British Columbia V6T 1Z3 (CA). BEATCH, Gregory, N. [CA/CA]; 6190 Agronomy Road, 6th Floor, Vancouver, British Columbia V6T 1Z3 (CA).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(54) Title: CONTROLLED RELEASE ORAL FORMULATIONS OF ION CHANNEL MODULATING COMPOUNDS AND RELATED METHODS FOR PREVENTING ARRHYTHMIA

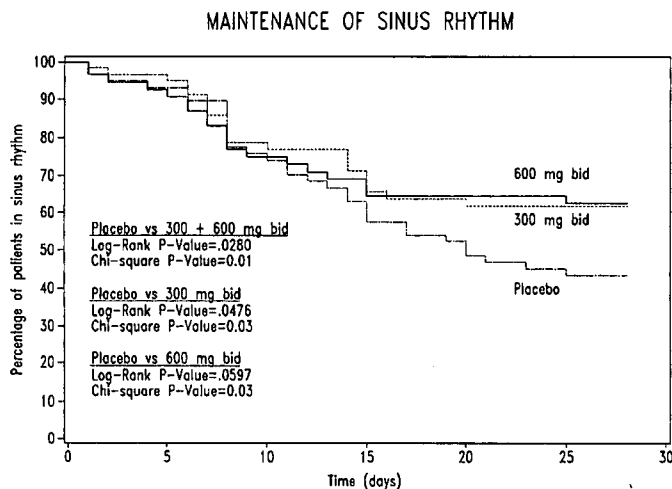


FIG. 3

(57) Abstract: The present invention provides methods of treating and preventing arrhythmia and other diseases or disorders, using ion channel modulating compounds, including vernakalant hydrochloride. The present invention further provides controlled release oral formulations and dosages of vernakalant hydrochloride, which are effective in preventing arrhythmia. Certain methods and formulations of the present invention are adapted for the treatment and prevention of arrhythmia and other disease or disorders in subjects identified as having altered drug metabolism due to polymorphism of the gene encoding cytochrome P450 2D6.

WO 2008/137778 A2

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BRATCH G. N., ET AL: "RSD1235, a novel atrial-selective antiarrhythmic drug, shows rapid and extensive oral absorption in man" CARDIOVASCULAR DRUGS AND THERAPY, vol. 17, no. 5-6, September 2003 (2003-09), pages 481-P1, XP002494150 Springer Netherlands ISSN: 1573-7241 Retrieved from the Internet: URL: http://www.springerlink.com/content/gg2764236p181155/fulltext.pdf abstract	1,2, 9-18, 21-23, 28-30, 32,33
P,X	MAO Z L ET AL: "Influence of CYP2D6 genotype on the pharmacokinetics of vernakalant hydrochloride injection (RSD1235), a novel atrial-selective antiarrhythmic." CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, vol. 83, no. Suppl. 1, March 2008 (2008-03), pages S64-PII-70, XP002494151 & 109TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-FOR-CLINICAL-PHARMACOLOG-Y-AND-THERAPEUTICS; ORLANDO, FL, USA; APRIL 02 -05, 2008 ISSN: 0009-9236 abstract	1,2, 5-18, 21-23, 28-30, 32,33
P,X	MAO Z L ET AL: "Disposition and mass balance of C-14-vernakalant after single intravenous and oral doses in healthy volunteers." CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, vol. 83, no. Suppl. 1, March 2008 (2008-03), pages S64-PII-69, XP002494152 & 109TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-FOR-CLINICAL-PHARMACOLOG-Y-AND-THERAPEUTICS; ORLANDO, FL, USA; APRIL 02 -05, 2008 ISSN: 0009-9236 abstract	1,2, 5-18, 21-23, 28-30, 32,33

-/--

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	TROP-PEDERSEN C. ET AL.: "Oral vernakalant (RSD1235-SR) prevents recurrence of atrial fibrillation following cardioversion" EUROPEAN HEART JOURNAL, vol. 28, no. 1s, September 2007 (2007-09), pages 401-P2538, XP002494153 ISSN: 1522-9645 Retrieved from the Internet: URL: http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/reprint/28/suppl_1/251 abstract -----	1,2, 9-18, 21-23, 28-30, 32,33

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 206

Continuation of Box 3.

Although claims 1-23, 28-30, 32-33 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Further defect(s) under Article 17(2)(a)PCT:

Continuation of Box 3.

Claims Nos.: 3-4, 19-20

The present independent claim 3 attempts to define the subject-matter in terms of the result to be achieved, namely in the form of specific in vivo release characteristics (or in vivo pharmacokinetic parameters - ("an amount of an ion channel modulating compound sufficient to achieve a blood plasma concentration (Cmax)").

In addition, said release characteristics (or pharmacokinetic parameters), although measurable by the skilled person, are not suitable for unambiguous characterization of a composition (formulation) due to the inherent variation among different subjects and different testing conditions. As a result, the claim does not comply with the requirement of clarity under Article 6 PCT.

Moreover, the present claims 19-20 also encompass compounds/formulations defined only by their desired function, contrary to the requirements of clarity of Article 6 PCT, because the result-to-be-achieved type of definition, ("wherein the therapeutically effective amount is sufficient to achieve a total concentration of the ion channel modulating compound in the blood plasma...") does not allow the scope of the claim to be ascertained.

The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search (PCT Guidelines, 9.19 and 9.24).

Claims 3-4 and 19-20 therefore have not been searched.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.2), should the problems which led to the Article 17(2)PCT declaration be

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 206

overcome.

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-23, 28-30, 32-33

Compound of formula as specified in claim 1 for preventing arrhythmia in a mammal, who is a cytochrome P450(CYP)2D6 extensive metabolizer (EM) or cytochrome P450(CYP)2D6 poor metabolizer (PM)

2. claim: 24

A method of increasing the bioavailability in a mammal of an ion channel modulating compound metabolised by cytochrome p450 by administering the ion channel modulating compound and an effective amount of cytochrome P450-inhibiting compound

3. claims: 25-27

A method of identifying a mammal suitable for long-term administration of an ion channel modulating compound metabolised by cytochrome P450(CYP)2D6

4. claim: 31

A method of identifying a mammal to exclude from long-term administration of an ion channel modulating compound metabolised by cytochrome P450(CYP)2D6

5. claims: 34-50

Use of a controlled release tablet formulation comprising vernakalant hydrochloride for preventing arrhythmia in a mammal

6. claims: 51-55

Use of orally administered vernakalant hydrochloride for preventing or postponing the recurrence of an arrhythmia in a mammal

7. claims: 56-59

A unit dosage form of vernakalant hydrochloride

8. claims: 60-62

A controlled release tablet formulation of vernakalant hydrochloride

1. The above grouping of inventions has been made based upon the independent claims as filed (PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines Part III, Chapter 10, Point 10.06).

Moreover, the "main invention" first mentioned in the claims as referred to in Article 17(3)(a) PCT is in the present case interpreted as relating to a compound of formula as claimed in claim 1 for preventing arrhythmia in a mammal, who is a cytochrome P450(CYP)2D6 extensive metabolizer (EM) or cytochrome P450(CYP)2D6 poor metabolizer (PM).

2. The above mentioned eight inventions 1-8 are not linked such that they form a single general inventive concept as required by Rules 13.1 and 13.3 PCT.

2.1 The common concept linking Inventions 1, 5, 6, 7 and 8 is a (therapeutic) use of vernakalant hydrochloride, which is a compound falling within the formula as specified in claim 1.

However, this concept is not new in view of D1 = US 2005/0026993 that discloses an immediate release and control release formulation comprising vernakalant hydrochloride and its derivative for the preventing or treating arrhythmia and atrial fibrillation.

Also D2 = Drugs of the Future 2007, 32, 234-244 - XP002494149 discloses a vernakalant hydrochloride (RSD-1235) as an intravenous formulation for the acute conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and/or as an oral formulation for maintaining sinus rhythm in patients who are at risk of reverting back to atrial fibrillation.

Thus, there exists no novel and inventive common unifying inventive concept, because the common inventive concept of these five inventions, namely a (therapeutic) use of vernakalant hydrochloride, is not novel and inventive over prior art as evidenced by D1 or D2. Therefore, it is considered that there is a lack of unity between independent claims 1, 3, 5, 7, 28 and 32 (Invention 1), 34 (Invention 5), 51 and 53 (Invention 6), 56 (Invention 7) and 60-62 (Invention 8).

2.2 Furthermore, the subject-matter according to Invention 2 (claim 24), Invention 3 (claims 25-27) and Invention 4 (claim 31) does not combine in a unitary manner in the sense of Rule 13.1 PCT with the subject-matter according to Inventions 1 and 5-8 for the following reasons:

On the basis of independent claim 24, it appears that the underlying technical problem of Invention 2 to be solved is how to provide a method of increasing the bioavailability in a mammal of an ion channel modulating compound that is metabolised by cytochrome P450. The applicant's solution is administering to a mammal the ion channel modulation compound and a cytochrome P450-inhibiting compound.

On the basis of independent claim 25, it appears that the underlying

technical problem of Invention 3 to be solved is how to provide a method of identifying a mammal suitable for long-term administration of an ion channel modulating compound that is metabolised by cytochrome P450(CYP)2D6.

The applicant solution is identifying a mammal at risk for arrhythmia and determining that the mammal is a cytochrome P450(CYP)2D6 extensive metaboliser.

On the basis of independent claim 31, it appears that the underlying technical problem of Invention 4 to be solved is how to provide a method of identifying a mammal to exclude from long-term administration of an ion channel modulating compound that is metabolised by cytochrome P450(CYP)2D6.

The applicant solution is determining that the mammal is a cytochrome P450(CYP)2D6 poor metaboliser.

The underlying technical problem to be solved of Inventions 1 and 5-8 is a (therapeutic) provision of a vernakalant hydrochloride.

Thus, since the single general inventive concepts of Inventions 2, 3 and 4 are different from that of Inventions 1 and 5-8, because each Invention 2, 3 and 4 solves a different problem than the other Inventions 1 and 5-8, it is considered that the application is not unitary in the sense of Rule 13.1 PCT.

3. Therefore, in conclusion, the present application lacks unity of inventions as there is no common technical concept linking the above listed eight inventions so as to form a single general inventive concept in the sense of Rule 13.1 PCT.

Furthermore, it is considered that each of the invention listed above is a distinct invention characterised by its own special technical feature (Rule 13.2 PCT).

Information on patent family members

PCT/US2008/062551

Form PCT/ISA/206 (patent family annex) (July 1992; reprint January 2004)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.028.203 MT/FOP 20080401/0.20.5.12
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	480102_457PC
I	Title of Invention	CONTROLLED RELEASE ORAL FORMULATIONS OF ION CHANNEL MODULATING COMPOUNDS AND RELATED METHODS FOR PREVENTING ARRHYTHMIA
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	CARDIOME PHARMA CORP.
II-5	Address	6190 Agronomy Road, 6th Floor Vancouver, British Columbia V6T 1Z3 Canada
II-6	State of nationality	CA
II-7	State of residence	CA
II-8	Telephone No.	n/a
II-9	Facsimile No.	n/a
II-10	e-mail	n/a

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

SEED INTELLECTUAL PROPERTY LAW GROUP PLLC

Attn: Laherty, Carol D.

Suite 5400

701 Fifth Avenue

Seattle, WA 98104

ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

JAN 21 2009

Seed Intellectual Property
Law Group PLLCNOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATIONSuppl IDS (1.457)
30-Day

Feb. 19, 2009

ENTERED IN DOCKET
(PCT Rule 44.1)Date of mailing
(day/month/year)

20/01/2009

Applicant's or agent's file reference

480102/457PC /

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2008/062551

International filing date
(day/month/year)

02/05/2008

Applicant

CARDIOME PHARMA CORP.

PCT-Volun. Amend
Claims
Mar 20, 2009
ENTERED IN DOCKETWO-Demand Due (Transmittal
Date)
April 20, 2009
ENTERED IN DOCKET

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Fascimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until **30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within **20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Jette Christensen

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 480102/457PC	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2008/062551	International filing date (day/month/year) 02/05/2008	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04/05/2007
Applicant CARDIOME PHARMA CORP.		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 9 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 3

- ☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61P9/06 A61K9/20 A61K31/402

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/026993 A1 (BEATCH GREGORY N [CA] ET AL) 3 February 2005 (2005-02-03) abstract; claims 1-5, 57, 65; figures 3-5, 19 paragraphs [0457], [0458] paragraphs [0556] - [0569]; examples 1-5; tables 1-7 paragraph [0646] paragraph [0463] table 10 ----- -/--	1, 2, 5-18, 21-23, 28-30, 32, 33, 51-55

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 January 2009

Date of mailing of the international search report

20/01/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Madalinska, K

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	REVILL P ET AL: "Vernakalant hydrochloride: Antiarrhythmic drug dual sodium/potassium channel blocker" DRUGS OF THE FUTURE, vol. 32, no. 3, March 2007 (2007-03), pages 234-244, XP002494149 ISSN: 0377-8282 abstract page 240, right-hand column, paragraph 2 page 241, left-hand column, paragraph 6 - page 241, column P, paragraph 2 page 242, right-hand column, paragraph 4 - page 243, left-hand column, paragraph 1	1,2, 9-18, 21-23, 28-30, 32,33, 51,53
X	BRATCH G. N., ET AL: "RSD1235, a novel atrial-selective antiarrhythmic drug, shows rapid and extensive oral absorption in man" CARDIOVASCULAR DRUGS AND THERAPY, vol. 17, no. 5-6, September 2003 (2003-09), pages 481-P1, XP002494150 Springer Netherlands ISSN: 1573-7241 Retrieved from the Internet: URL: http://www.springerlink.com/content/gg2764236p181155/fulltext.pdf abstract	1,2, 9-18, 21-23, 28-30, 32,33
P,X	MAO Z L ET AL: "Influence of CYP2D6 genotype on the pharmacokinetics of vernakalant hydrochloride injection (RSD1235), a novel atrial-selective antiarrhythmic." CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, vol. 83, no. Suppl. 1, March 2008 (2008-03), pages S64-PII-70, XP002494151 & 109TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-FOR-CLINICAL-PHARMACOLOG Y-AND-THERAPEUTICS; ORLANDO, FL, USA; APRIL 02 -05, 2008 ISSN: 0009-9236 abstract	1,2, 5-18, 21-23, 28-30, 32,33

-/--

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	MAO Z L ET AL: "Disposition and mass balance of C-14-vernakalant after single intravenous and oral doses in healthy volunteers." CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, vol. 83, no. Suppl. 1, March 2008 (2008-03), pages S64-PII-69, XP002494152 & 109TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-FOR-CLINICAL-PHARMACOLOG Y-AND-THERAPEUTICS; ORLANDO, FL, USA; APRIL 02 -05, 2008 ISSN: 0009-9236 abstract	1,2, 5-18, 21-23, 28-30, 32,33
P,X	TROP-PEDERSEN C. ET AL.: "Oral vernakalant (RSD1235-SR) prevents recurrence of atrial fibrillation following cardioversion" EUROPEAN HEART JOURNAL, [Online] vol. 28, no. 1s, September 2007 (2007-09), pages 401-P2538, XP002494153 ISSN: 1522-9645 Retrieved from the Internet: URL:http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/reprint/28/suppl_1/251 abstract	1,2, 9-18, 21-23, 28-30, 32,33, 51,53
X	"Cardiome Announces Positive Phase 2A Results for Oral RSD1235" INTERNET CITATION, [Online] 13 September 2006 (2006-09-13), XP002509527 Retrieved from the Internet: URL:http://cardiome.com/wordpress/?p=321 [retrieved on 2009-01-08] the whole document	1,2,9, 11-18, 21-23, 28-30, 32,33, 51,53

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 1-23, 28-30, 32-33, 51-55 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 3-4, 19-20

The present independent claim 3 attempts to define the subject-matter in terms of the result to be achieved, namely in the form of specific in vivo release characteristics (or in vivo pharmacokinetic parameters - ("an amount of an ion channel modulating compound sufficient to achieve a blood plasma concentration (C_{max})").

In addition, said release characteristics (or pharmacokinetic parameters), although measurable by the skilled person, are not suitable for unambiguous characterization of a composition (formulation) due to the inherent variation among different subjects and different testing conditions. As a result, the claim does not comply with the requirement of clarity under Article 6 PCT.

Moreover, the present claims 19-20 also encompass compounds/formulations defined only by their desired function, contrary to the requirements of clarity of Article 6 PCT, because the result-to-be-achieved type of definition, ("wherein the therapeutically effective amount is sufficient to achieve a total concentration of the ion channel modulating compound in the blood plasma...") does not allow the scope of the claim to be ascertained.

The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search (PCT Guidelines, 9.19 and 9.24).

Claims 3-4 and 19-20 therefore have not been searched.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.2), should the problems which led to the Article 17(2)PCT declaration be overcome.

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-23, 28-30, 32-33, 51-55 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 3-4, 19-20
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-23, 28-30, 32-33, 51-55
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-23, 28-30, 32-33

Compound of formula as specified in claim 1 for preventing arrhythmia in a mammal, who is a cytochrome P450(CYP)2D6 extensive metabolizer (EM) or cytochrome P450(CYP)2D6 poor metabolizer (PM)

2. claim: 24

A method of increasing the bioavailability in a mammal of an ion channel modulating compound metabolised by cytochrome p450 by administering the ion channel modulating compound and an effective amount of cytochrome P450-inhibiting compound

3. claims: 25-27

A method of identifying a mammal suitable for long-term administration of an ion channel modulating compound metabolised by cytochrome P450(CYP)2D6

4. claim: 31

A method of identifying a mammal to exclude from long-term administration of an ion channel modulating compound metabolised by cytochrome P450(CYP)2D6

5. claims: 34-50

Use of a controlled release tablet formulation comprising vernakalant hydrochloride for preventing arrhythmia in a mammal

6. claims: 51-55

Use of orally administered vernakalant hydrochloride for preventing or postponing the recurrence of an arrhythmia in a mammal

7. claims: 56-59

A unit dosage form of vernakalant hydrochloride

8. claims: 60-62

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A controlled release tablet formulation of vernakalant
hydrochloride

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005026993 A1	03-02-2005	US 2008188547 A1	07-08-2008

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2008/062551

International filing date (day/month/year)
02.05.2008

Priority date (day/month/year)
04.05.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61P9/06 A61K9/20 A61K31/402

Applicant
CARDIOME PHARMA CORP.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Madalinska, K

Telephone No. +49 89 2399-8625



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 3-4, 19-20, 24-27, 31, 34-50, 56-62

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):
- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 3-4, 19-20 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 3-4, 19-20, 24-27, 31, 34-50, 56-62
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☒ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☐ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-23, 28-30, 32-33, 51-55

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-2, 5-23, 28-30, 32-33, 51-55</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-2, 5-23, 28-30, 32-33, 51-55</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-2, 5-23, 28-30, 32-33, 51-55</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)
and / or
2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)
see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

1. Reference is made to the following documents:

- D1: US 2005/026993 A1;
- D2: *Drugs of the Future* **2007**, 32, 234-244 - XP002494149;
- D3: *Cardiovascular Drugs and Therapy* **2003**, 17, 481, Abs. P1 - XP002494150;
- D4: *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **2008**, 83, 1s, S64, Abs. PII-70 - XP002494151;
- D5: *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **2008**, 83s, 1s, S64, Abs. PII-69 - XP002494152;
- D6: *European Heart Journal* **2007**, 28, 1s, 401, Abs. P2538 - XP002494153;
- D7: "Cardiome Announces Positive Phase 2A Results for Oral RSD1235" - 13.09.2006 - XP002509527;

2. The relevant passages are those indicated in the search report, unless otherwise specified.

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

3. The present independent claim 3 attempts to define the subject-matter in terms of the result to be achieved, namely in the form of specific in vivo release characteristics (or in vivo pharmacokinetic parameters - ("an amount of an ion channel modulating compound sufficient to achieve a blood plasma concentration (C_{max})").

In addition, said release characteristics (or pharmacokinetic parameters), although measurable by the skilled person, are not suitable for unambiguous characterization of a composition (formulation) due to the inherent variation among different subjects and different testing conditions. As a result, the claim does not comply with the requirement of clarity under Article 6 PCT.

Moreover, the present claims 19-20 also encompass compounds/formulations defined only by their desired function, contrary to the requirements of clarity of Article 6 PCT, because the result-to-be-achieved type of definition, ("wherein the therapeutically effective amount is sufficient to achieve a total concentration of the ion channel modulating compound in the blood plasma...") does not allow the

scope of the claim to be ascertained.

The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search (PCT Guidelines, 9.19 and 9.24). Claims 3-4 and 19-20 therefore have not been searched.

4. No Written Opinion is formulated with respect to the subject-matter that is not covered by the search report.

Re Item IV

Lack of unity of invention

5. The international Searching authority found multiple Inventions in this International application, as follows:

Invention 1: claims 1-23, 28-30, 32-33

Compound of formula as specified in claim 1 for preventing arrhythmia in a mammal, who is a cytochrome P450(CYP)2D6 extensive metabolizer (EM) or cytochrome P450(CYP)2D6 poor metabolizer (PM)

Invention : claim 24

A method of increasing the bioavailability in a mammal of an ion channel modulating compound metabolised by cytochrome p450 by administering the ion channel modulating compound and an effective amount of cytochrome P450-inhibiting compound

Invention 3: claims 25-27

A method of identifying a mammal suitable for long-term administration of an ion channel modulating compound metabolised by cytochrome P450(CYP)2D6

Invention 4: claim 31

A method of identifying a mammal to exclude from long-term administration of an ion channel modulating compound metabolised by cytochrome P450(CYP)2D6

Invention 5: claims 34-50

Use of a controlled release tablet formulation comprising vernakalant hydrochloride for preventing arrhythmia in a mammal

Invention 6: claims 51-55

Use of orally administered vernakalant hydrochloride for preventing or postponing the recurrence of an arrhythmia in a mammal

Invention 7: claims 56-59

A unit dosage form of vernakalant hydrochloride

Invention 8: claims 60-62

A controlled release tablet formulation of vernakalant hydrochloride

6. The above grouping of inventions has been made based upon the independent claims as filed (PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines Part III, Chapter 10, Point 10.06).

Moreover, the "main invention" first mentioned in the claims as referred to in Article 17(3)(a) PCT is in the present case interpreted as relating to a compound of formula as specified in claim 1 for preventing arrhythmia in a mammal, who is a cytochrome P450(CYP)2D6 extensive metabolizer (EM) or cytochrome P450(CYP)2D6 poor metabolizer (PM).

7. The above mentioned eight inventions 1-8 are not linked such that they form a single general inventive concept as required by Rules 13.1 and 13.3 PCT.

- 7.1 The common concept linking Inventions 1, 5, 6, 7 and 8 is a (therapeutic) use of vernakalant hydrochloride, which is a compound falling within the formula as specified in claim 1.

However, this concept is not new in view of D1 that discloses an immediate release and controlled release formulation comprising vernakalant hydrochloride and its derivative for the preventing or treating arrhythmia and atrial fibrillation.

Also D2 discloses a vernakalant hydrochloride (RSD-1235) as an intravenous formulation for the acute conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and/or as

an oral formulation for maintaining sinus rhythm in patients who are risk of reverting back to atrial fibrillation.

Thus, there exists no novel and inventive common unifying inventive concept, because the common inventive concept of these five inventions, namely a (therapeutic) use of vernakalant hydrochloride, is not novel and inventive over prior art as evidences by D1 or D2. Therefore, it is considered that there is a lack of unit between independent claims 1, 3, 5, 7, 28 and 32 (Invention 1), 34 (Invention 5), 51 and 53 (Invention 6), 56 (Invention 7) and 60-62 (Invention 8).

- 7.2 Furthermore, the subject-matter according to Invention 2 (claim 24), Invention 3 (claims 25-27) and Invention 4 (claim 31) does not combine in a unitary manner in the sense of Rule 13.1 PCT with the subject-matter according to Inventions 1 and 5-8 for the following reasons:

On the basis of independent claim 24, it appears that the underlying technical problem of Invention 2 to be solved is how to provide a method of increasing the bioavailability in a mammal of an ion channel modulating compound that is metabolised by cytochrome P450.

The applicant's solution is administering to a mammal the ion channel modulation compound and a cytochrome P450-inhibiting compound.

On the basis of independent claim 25, it appears that the underlying technical problem of Invention 3 to be solved is how to provide a method of identifying a mammal suitable for long-term administration of an ion channel modulating compound that is metabolised by cytochrome P450(CYP)2D6.

The applicant's solution is identifying a mammal at risk for arrhythmia and determining that the mammal is a cytochrome P450(CYP)2D6 extensive metaboliser.

On the basis of independent claim 31, it appears that the underlying technical problem of Invention 4 to be solved is how to provide a method of identifying a mammal to exclude from long-term administration of an ion channel modulating compound that is metabolised by cytochrome P450(CYP)2D6.

The applicant's solution is determining that the mammal is a cytochrome P450(CYP)2D6 poor metaboliser.

The underlying technical problem to be solved of Inventions 1 and 5-8 is a (therapeutic) provision of a vernakalant hydrochloride.

Thus, since the single general inventive concepts of Inventions 2, 3 and 4 are different from that of Inventions 1 and 5-8, because each Invention 2, 3 and 4 solves a different problem than the other Inventions 1 and 5-8, it is considered that the application is not unitary in the sense of Rule 13.1 PCT.

8. Therefore, in conclusion, the present application lacks unity of invention as there is no common technical concept linking the above listed eight inventions so as to form a single general inventive concept in the sense of Rule 13.1 PCT.

Furthermore, it is considered that each of the invention listed above is a distinct invention characterised by its own special technical feature (Rule 13.2 PCT).

9. The final search report has been drafted for the first Invention 1 (claims 1-23, 28-30, 32-33) and Invention 6 (claims 51-55).

Since the Applicant has not had a search report drawn-up on any of the Inventions 2-5 and 7-8 (Above), this opinion will be restricted to the Inventions defined as 1 and 6 (Above).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

10. The patentability of claims 1-2, 5-18, 21-23, 28-30, 32-33 and 51-55 is *inter alia* dependent upon their formulation as well as upon national and regional laws and no criteria is provided in this field by the PCT. Their assessment will be carried out based on the alleged effects of the compound of formula as specified in claim 1 searched in the International Search Report.

Opinion on Invention 1 (claims 1-23, 28-30, 32-33)

11. The present application does not meet the requirements of Article 33(2) PCT for novelty because the subject-matter of independent claims 1 and 32 relating to a

use of compound of formula as specified in claim 1 for preventing an arrhythmia in any mammal has been already described in the prior art.

D1 and D7 disclose an immediate release and control release oral formulation comprising vernakalant hydrochloride (falling under the scope of formula as specified in claim 1) for the preventing or treating arrhythmia and atrial fibrillation.

Also D2 discloses a vernakalant hydrochloride (RSD-1235) as an intravenous formulation for the acute conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and/or as an oral formulation for maintaining sinus rhythm in patients who are risk of reverting back to atrial fibrillation.

Furthermore, D3 discloses a RSD1235 (vernakalant hydrochloride) as an atrial-selective drug suitable for chronic oral prevention of arrhythmia, in particularly for the prevention of atrial fibrillation.

12. The present application does not meet the requirements of novelty (Article 33(2) PCT) because the subject-matter of independent claims 5, 7 and 28 relating to a use of compound of formula as specified in claim 1 for preventing an arrhythmia in a mammal, who is a cytochrome P450(CYP)2D6 poor or extensive metaboliser has been already described in the prior art.

D1, as already mentioned under point 11, discloses an immediate release and control release oral formulation comprising vernakalant hydrochloride (falling under the scope of formula as specified in claim 1) for the preventing or treating arrhythmia and atrial fibrillation. Furthermore, D1 discloses (see Example 2, [00646]) a method of prevention of arrhythmia via oral administration of vernakalant hydrochloride. Prior to this treatment, all subjects enrolled in the study were characterised for cytochrome P450 2D6 expression. It is therefore evident that both poor and extensive (majority of individuals possessing normal CYP2D6 activity - see description, e.g. page 27, lines 3-4) P450 2D6 metabolisers were treated with vernakalant hydrochloride.

13. In view of their lack of novelty, independent claims 1, 5, 7, 28 and 32 lack inventive step (Article 33(3) PCT).

14. Dependent claims 2, 6, 8-18, 21-23, 29-30 and 33 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of novelty and/or inventive step.

Opinion on Invention 6 (claims 51-55)

15. The present application does not meet the requirements of Article 33(2) PCT for novelty because the subject-matter of independent claims 51 and 53 relating to an oral use of vernakalant hydrochloride at a dosage of about 500 mg or 300 mg b.i.d for preventing or postponing the recurrence of an arrhythmia in a mammal has been already described in the prior art.

Any of D1-D2, D7 disclose a therapeutic dosage for oral administration of vernakalant hydrochloride for preventing or treating of atrial fibrillation, said dosage being from about 300 to about 900 mg vernakalant hydrochloride b.i.d, in particularly 300 mg or 600 mg b.i.d.

Furthermore, D1 in Table 10 provides a review on various vernakalant hydrochloride tablet formulation for controlled-release oral administration (see e.g. Table 10, part II, Ho-Mel Wax CR tablet and cf. formulation of claim 55).

16. Dependent claims 52 and 54-55, in view of Tables 6-10 of D1, do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of novelty and inventive step. The routine experimentation to optimise the required amount of known composition for a known treatment falls within the normal capacity of the average skilled person, thus the characterising features of these claims would be regarded by the skilled man as being the result of normal development procedure.

Re Item VI

Certain documents cited

17. D4-D6 are cited under Rules 64.3 and 70.10 PCT.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

18. Dependent claim 52 contains the reference to a use of oral tablet formulation comprising inter alia about 250 mg of vernakalant hydrochloride disclosed by independent claim 51.
- Nevertheless, said independent claim 51 refers instead to a use of vernakalant hydrochloride at a dosage of about 500 mg b.i.d inducing inconsistency in the application.

RECEIVED

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2008/062551

CDL

JUN 26 2008

Seed Intellectual Property
Law Group PLLC

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

LAHERTY, Carol, D.
Seed Intellectual Property Law Group PLLC
Suite 5400
701 Fifth Avenue
Seattle, WA 98104
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 12 June 2008 (12.06.2008)	
Applicant's or agent's file reference 480102_457PC	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2008/062551	International filing date (day/month/year) 02 May 2008 (02.05.2008)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 04 May 2007 (04.05.2007)
Applicant CARDIOME PHARMA CORP. et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date

Priority application No.

Country or regional Office
or PCT receiving OfficeDate of receipt
of priority document

04 May 2007 (04.05.2007)	60/916,129	US	15 May 2008 (15.05.2008)
01 August 2007 (01.08.2007)	61/066,156	US	15 May 2008 (15.05.2008)
05 March 2008 (05.03.2008)	61/034,119	US	15 May 2008 (15.05.2008)
17 March 2008 (17.03.2008)	61/037,198	US	15 May 2008 (15.05.2008)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Yoshiko Kuwahara

e-mail PT07.PCT@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 74 07

Facsimile No. +41 22 338 82 70

175

PATENT COOPERATION TREATY

Int'l Appln. No.: PCT/US2008/062551

Int'l Filing Date: 02 May 2008

Applicant(s): Cardiome Pharma Corp.

Title: CONTROLLED RELEASE ORAL FORMULATIONS OF ION
CHANNEL MODULATING COMPOUNDS AND RELATED
METHODS FOR PREVENTING ARRHYTHMIA

Docket No.: 480102.457PC

Date Mailed: 17 October 2008

VIA FACSIMILE NO. 011 31 70 340 3016

European Patent Office
P.B. 5818 Patentlann 2
NL-2280 HV Rijswijk
Netherlands

RESPONSE TO INVITATION TO PAY ADDITIONAL FEES

Dear Sir or Madam:

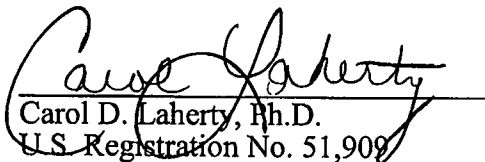
Applicants respectfully submit payment of the additional search fees for Group 6 as identified on the Invitation to Pay Additional Fees in the above-identified international patent application (a copy of which is enclosed).

Applicants additionally submit EPO Form 1010, Payment of Fees and Costs. Please debit our Deposit Account No. 28300516 for the additional international search fee in the amount of EUR 1.700,00. Additionally, authorization is hereby given to charge any additional fees that may be required, or credit any overpayment to the above-noted Deposit Account.

Applicants further request that confirmation of receipt of this Response be sent to the attention of Dr. Carol D. Laherty at the below-identified facsimile number.

Respectfully submitted,

Seed Intellectual Property Law Group PLLC


Carol D. Laherty, Ph.D.
U.S. Registration No. 51,909

Enclosures:

Invitation to Pay Additional Fees
EPO Form 1010

Seed IP Law Group PLLC
701 Fifth Avenue, Suite 5400
Seattle, Washington 98104-7092 U.S.A.
Facsimile: (206) 682-6031

1259159_1.DOC



Europäisches
Patentamt
European
Patent Office
Office européen
des brevets

Payment of fees and expenses

European Patent Office
Treasury and Accounts
80298 München
Germany
Fax +49(0)89 2399-4465

Please complete in typescript only

01 Name of payer
SEED Intellectual Property Law Group PLLC

Payer's reference
480102.457PC

02 Address
**701 5th Avenue, Suite 5400
Seattle, Washington 98104
U.S.A.**

Mode of payment
☐ Bank payment/transfer to*

Debit from deposit account with the EPO is requested* ☒
Deposit account No.
28300516

Patent application/patent No. (please use a separate form for each application)

03 EP

PCT **PCT/US2008/062551** 03

	Code		Currency	Amount
04	001	Filing fee – EP direct	EUR	
05	002	Search fee	EUR	1,700.00
06	005	Designation fee(s) ³	EUR	
07	015	Claims fee(s) (Rules 45(1), 162(1) EPC)	EUR	
08	055	Additional copy	EUR	
09	006	Examination fee	EUR	
10	007	Fee for grant including fee for printing (up to 35 pages)	EUR	
11	008	Additional fee for printing (more than 35 pages)	EUR	
12	033	Renewal fee for the 3rd year	EUR	
13	034	Renewal fee for the 4th year	EUR	
14	035	Renewal fee for the 5th year	EUR	
15	020	Filing fee – entry EP phase	EUR	
16		Extension fee(s) for ⁴ :	EUR	
17			EUR	
18			EUR	
19			EUR	
20			EUR	
21			EUR	
22		Total	EUR	1,700.00

Signature *Cave*
Explanations 1 - 4 see overleaf.

Place, date **10/17/08** **Seattle, Washington**

PATENT COOPERATION TREATY

045
LAL

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To: **US Supp 108 .457**

SEED INTELLECTUAL PROPERTY LAW GROUP PLLC
Attn. Laherty, Carol D. **OCT. 22, 2008**
Suite 5400
701 Fifth Avenue
Seattle, WA 98104
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED
SEP 29 2008

Seed Intellectual Property
Law Group PLLC
REGISTERED MAIL

ENTERED IN DOCKET

INVITATION TO PAY ADDITIONAL FEES
AND, WHERE APPLICABLE, PROTEST FEE
(PCT Article 17(3)(a) and Rule 40.1 and 40.2(e))

Add'l Search Fees
OCT. 22, 2008

ENTERED IN DOCKET

Applicant's or agent's file reference 480102/457PC	Date of mailing (day/month/year) 22/09/2008
International application No. PCT/US2008/062551	International filing date (day/month/year) 02/05/2008
Applicant CARDIOME PHARMA CORP.	

1. This International Searching Authority

- (i) considers that there are 8 (number of) inventions claimed in the international application covered by the claims indicated on an extra sheet:
- (ii) therefore considers that **the international application does not comply with the requirements of unity of invention** (Rules 13.1, 13.2 and 13.3) for the reasons indicated on an extra sheet:
- (iii) ☒ has carried out a partial international search (see Annex) ☐ will establish the international search report on those parts of the international application which relate to the invention first mentioned in claims Nos.:

see extra sheet
- (iv) will establish the international search report on the other parts of the international application only if, and to the extent to which, additional fees are paid.

2. Consequently, the applicant is hereby invited to pay, within the time limit indicated above, the amount indicated below:

<u>EUR 1.700,00</u>	x	<u>7</u>	=	<u>EUR 11.900</u>
Fee per additional invention		number of additional inventions		currency/total amount of additional fees

3. The applicant is informed that, according to Rule 40.2(c), the payment of any additional fee may be made under protest, i.e., a reasoned statement to the effect that the international application complies with the requirement of unity of invention or that the amount of the required additional fee is excessive, where applicable, subject to the payment of a protest fee.

Where the applicant pays additional fees under protest, the applicant is hereby invited, within the time limit indicated above, to pay a protest fee (Rule 40.2(e)) in the amount of EUR 750,00 (currency/amount)

Where the applicant has not, within the time limit indicated above, paid the required protest fee, the protest will be considered not to have been made and the International Searching Authority will so declare.

4. ☐ Claim(s) Nos. _____ have been found to be unsearchable under Article 17(2)(b) because of defects under Article 17(2)(a) and therefore have not been included with any invention.

Name and mailing address of the International Searching Authority European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Jette Christensen
--	--

1. The present communication is an Annex to the invitation to pay additional fees (Form PCT/ISA/206). It shows the results of the international search established on the parts of the international application which relate to the invention first mentioned in claims Nos.:

see 'Invitation to pay additional fees'

2. This communication is not the international search report which will be established according to Article 18 and Rule 43.

3. If the applicant does not pay any additional search fees, the information appearing in this communication will be considered as the result of the international search and will be included as such in the international search report.

4. If the applicant pays additional fees, the international search report will contain both the information appearing in this communication and the results of the international search on other parts of the international application for which such fees will have been paid.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/026993 A1 (BEATCH GREGORY N [CA] ET AL) 3 February 2005 (2005-02-03) abstract; claims 1-5, 57, 65; figures 3-5, 19 paragraphs [0457], [0458] paragraphs [0556] - [0569]; examples 1-5; tables 1-7 paragraph [0646]	1, 2, 5-18, 21-23, 28-30, 32, 33
X	REVILL P ET AL: "Vernakalant hydrochloride: Antiarrhythmic drug dual sodium/potassium channel blocker" DRUGS OF THE FUTURE, vol. 32, no. 3, March 2007 (2007-03), pages 234-244, XP002494149 ISSN: 0377-8282 abstract page 240, right-hand column, paragraph 2 page 241, left-hand column, paragraph 6 - page 241, column P, paragraph 2 page 242, right-hand column, paragraph 4 - page 243, left-hand column, paragraph 1 ----- -/--	1, 2, 9-18, 21-23, 28-30, 32, 33

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family



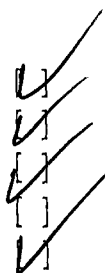
REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ◆ Descripción de la invención
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas



COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

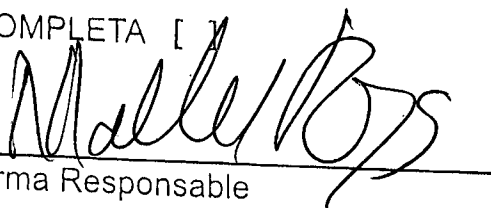
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha



No. 09-137710- -00000-0000

Fecha: 2009-12-02 15:16:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179

Irrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia



Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D^a ALEMAN DILIA MARIA

REFERENCIA	Radicación No.	9 137710
	Solicitud internacional	PCT/US2008/062551
	Fecha inicio fase nacional	04/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	-N- 403

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal

Continúa en la página siguiente...

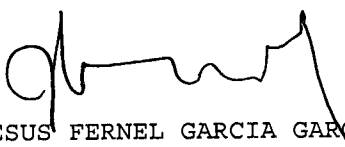
Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia



Radicación No.: 9 137710

e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


JESUS FERNEL GARCIA GARCIA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 ENE. 2010
adpall