

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 483 940**

51 Int. Cl.:

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2005 E 05826333 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 1868598**

54 Título: **Un nuevo régimen de dosificación para compuestos moduladores del canal iónico para el tratamiento de la fibrilación auricular aguda en un ser humano**

30 Prioridad:

08.11.2004 US 626328 P

10.02.2005 US 652185 P

29.04.2005 US 676463 P

27.07.2005 US 702873 P

21.10.2005 US 729387 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.08.2014

73 Titular/es:

CARDIOME PHARMA CORP. (100.0%)

6190 Agronomy Road 6th Floor

Vancouver, B.C. V6T 1Z3 , CA

72 Inventor/es:

BEATCH, GREGORY, N. y

CLOHS, LILIAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 483 940 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Un nuevo régimen de dosificación para compuestos moduladores del canal iónico para el tratamiento de la fibrilación auricular aguda en un ser humano

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a regímenes de dosificación para ciertos compuestos moduladores del canal iónico y procedimientos de producción en el plasma de un ser humano de una determinada concentración de un compuesto modulador del canal iónico durante un periodo de tiempo. La invención también se dirige a procedimientos de tratamiento o prevención de la arritmia en un ser humano, particularmente el tratamiento o
10 prevención de la fibrilación auricular, aleteo auricular, Torsades de Pointes, síndrome de QT largo adquirido, arritmia ventricular multifocal y arritmia supraventricular.

Antecedentes

15 Las arritmias cardíacas se producen a menudo como complicaciones de enfermedades cardíacas, tales como infartos de miocardio y fallo cardíaco. En casos graves, las arritmias pueden causar la muerte súbita. El tratamiento de las arritmias es complejo y los aspectos de cuidado, especialmente la decisión de controlar la tasa ventricular frente a convertir la arritmia, siguen siendo controvertidos.

20 Se usan comúnmente antiarrítmicos de clase III (bloqueadores I_{Kr}) para tratar la arritmia; sin embargo, estos fármacos también han demostrado ser proarrítmicos y causar un mayor alargamiento de los potenciales de acción de las fibras Purkinje con respecto a aquellos en el músculo ventricular, presumiblemente debido a una mayor contribución de I_{Kr} en la repolarización de fibras Purkinje. Por ejemplo, la dofetilida (10 nM) ha demostrado aumentar la APD90 (la duración del potencial de acción en una repolarización del 90%) de fibras Purkinje de conejo en un 83%, (longitudes de ciclo básico, o BCL=1000 ms). De forma análoga, la quinidina (10 μ M) aumentó la APD90 en un 93% en el conejo. Además de la dispersión inducida por fármaco de la repolarización, se cree que las post-despolarizaciones tempranas inducidas por fármaco (EAD) son una causa importante de las Torsades de Pointes (TdP) tanto clínicamente como en modelos animales.

25 Los agentes de clase III han demostrado ser proarrítmicos debido al bloqueo al canal de potasio hERG (corriente I_{Kr} en ventrículo humano). Los canales hERG se refieren al producto de la expresión del gen relacionado con éter a-go-go humano, normalmente considerado que es un canal iónico que conduce potasio. Se ha demostrado que la terapia de combinación con quinidina (agente de clase III) y mexiletina (agente de clase I y bloqueador del canal de calcio) es más eficaz en la prevención de la taquicardia ventricular (VT) y la fibrilación ventricular (VF) en modelos animales
30 y en humanos. En corazones aislados estos efectos han demostrado ser debido al bloqueo del canal de sodio. Se cree que la generación de EAD es la causa principal de TdP en humanos. Además, las EAD han demostrado contribuir en la reinducción de la fibrilación ventricular (FA) tras la terminación en la aurícula derecha canina profundida por la coronaria aislada. Los bloqueadores del canal de sodio han demostrado prevenir la TdP inducida por isoproterenol en un modelo canino y también abreviar la duración del potencial de acción en células M del
35 miocardio ventricular.

Las altas densidades de canales de sodio activados por voltaje en tejidos excitables conducen a una despolarización de la membrana rápida cuando las células excitables alcanzan el umbral para la activación del canal de sodio. La función de los canales de sodio en la fase ascendente del potencial de acción (fase 0) se ha caracterizado bien y el bloqueo de los canales de sodio puede afectar a la refractariedad celular y regular el ritmo cardíaco. Los canales de sodio se inactivan rápidamente tras la apertura inicial durante la fase 0 y durante la repolarización. La recuperación de estos canales inactivados es importante en la determinación de la capacidad de una célula para generar otro potencial de acción. El periodo durante el cual la célula no puede generar otro potencial de acción se conoce como el periodo refractario eficaz (ERP). El bloqueo de los canales de sodio puede alargar el periodo refractario de la célula y esta actividad se sabe que tiene consecuencias antiarrítmicas debido a la prolongación de la longitud de onda eficaz del tejido, reduciendo del tamaño de las ondiculas reentrantes que el tejido puede soportar. El bloqueo de los canales de sodio también puede suprimir los latidos ectópicos que pueden tener una función en la génesis de la actividad fibrilatoria en el corazón. De hecho, el bloqueador del canal de sodio selectivo tetrodotoxina (TTX) ha demostrado prevenir la VF en corazones de conejo aislados. Una prueba reciente ha mostrado que la actividad del canal de sodio contribuye no sólo a la fase ascendente del potencial de acción, sino que también puede afectar a la meseta del potencial de acción (fase 2) y la repolarización (fase 3). Se cree que esta actividad sostenida es resultado de 3 mecanismos separados. El primero de dichos mecanismos se ha descrito como ruptura del canal en el que el canal no puede inactivarse. Un segundo componente se conoce como corriente de ventana y se produce en potenciales en los que la activación en estado estable y las curvas de activación se solapan. El tercer mecanismo es un fenómeno no equilibrado en el que los canales de sodio se recuperan de la inactivación durante la fase de repolarización. La corriente de sodio de entrada sostenida contribuida por estos tres mecanismos puede modular la repolarización durante la Fase 2 y la Fase 3 del potencial de acción cuando el potencial de la membrana se regula en pequeñas cantidades tanto de corriente de entrada como de salida. La modulación de corrientes que contribuye a la Fase 0,2 y 3 del potencial de acción puede tener funciones importantes en la regulación de la refractariedad, la duración del potencial de acción y la generación de EAD.

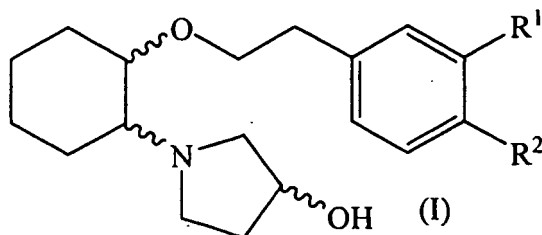
Los compuestos moduladores del canal iónico descritos en el presente documento son selectivos auricularmente, y bloquean los canales del sodio en una frecuencia (o estimulación) de forma dependiente. Además, estos compuestos moduladores del canal iónico son capaces de bloquear el latido, los componentes tempranos y sostenidos de la corriente de canal de sodio para prevenir las EAD sin interferir sustancialmente con la actividad cardiaca.

Los compuestos moduladores del canal iónico de la invención se describen en la Solicitud de Patente Publicada PCT, WO 99/50225; Solicitud de Patente Publicada PCT, WO 2004/099137; Solicitud de Patente Publicada PCT, WO 2004/098525; y la Solicitud de Patente Publicada PCT, WO 2005/018635.

Sumario de la invención

En el presente documento se describen procedimiento del uso de regimenes de dosificación para el tratamiento, prevención y/o terminación de arritmias en un sujeto. En particular, en el presente documento se describen procedimientos del uso de regimenes de dosificación para el tratamiento, prevención y/o terminación de la arritmia, incluyendo arritmia ventricular o auricular, particularmente fibrilación ventricular o aleteo auricular, usando ciertos compuestos moduladores del canal iónico. También se describe en el presente documento los elementos para producir en el plasma del sujeto un nivel de concentración de un compuesto modulador del canal iónico que utiliza los regimenes de dosificación descritos en el presente documento.

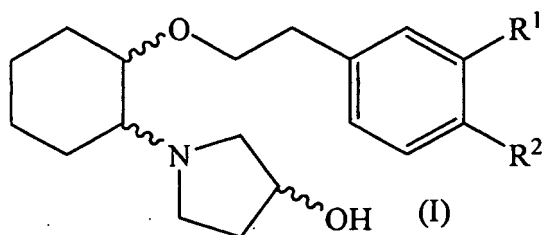
Por consiguiente, en un aspecto, esta invención se refiere a una composición para su uso en el tratamiento de la fibrilación auricular aguda en un ser humano, en el que la composición comprende una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto modulador del canal iónico en un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que el compuesto modulador del canal iónico es un compuesto de fórmula (I):



incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados del mismo y mezclas de los mismos, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 ; y en la que el compuesto de fórmula (I) se administra de acuerdo con un régimen de dosificación que comprende las siguientes etapas secuenciales:

- a) administrar por vía intravenosa durante un primer periodo de tiempo una primera cantidad de dosis de entre aproximadamente 3,0 mg/kg y aproximadamente 5,0 mg/kg del compuesto de fórmula (I) al ser humano;
- b) determinar después de un segundo periodo de tiempo si la fibrilación auricular aguda ha terminado en el ser humano;
- c) si la fibrilación auricular aguda no ha terminado en el ser humano después del segundo periodo de tiempo, administrar por vía intravenosa durante un tercer periodo de tiempo una segunda cantidad de dosis de entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 2,0 mg/kg del compuesto de fórmula (I) al ser humano; y
- d) repetir opcionalmente la etapa b) y c) hasta que la fibrilación auricular aguda haya terminado.

En otro aspecto, esta invención se refiere a una composición para su uso en el tratamiento de la fibrilación auricular aguda en un ser humano, en la que la composición comprende una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto modulador del canal iónico en un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que el compuesto modulador del canal iónico es un compuesto de fórmula (I):

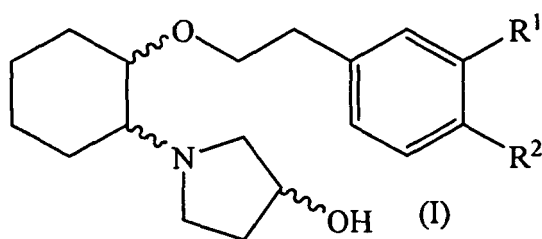


incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados del mismo y mezclas de los mismos, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 ; y

en la que el compuesto de fórmula (I) se administra de acuerdo con un régimen de dosificación que comprende las siguientes etapas secuenciales:

- 5 a) administrar por vía intravenosa durante un primer periodo de tiempo una primera cantidad de dosis de entre aproximadamente 3,0 mg/kg y aproximadamente 5,0 mg/kg del compuesto de fórmula (I) al ser humano;
 b) administrar por vía intravenosa durante un segundo periodo de tiempo una segunda cantidad de dosis de entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 2,0 mg/kg o entre aproximadamente 1,0 mg/kg/h y aproximadamente 2,0 mg/kg/h del compuesto de fórmula (I) al ser humano; y
 c) repetir opcionalmente la etapa b) hasta que la fibrilación auricular aguda haya terminado.

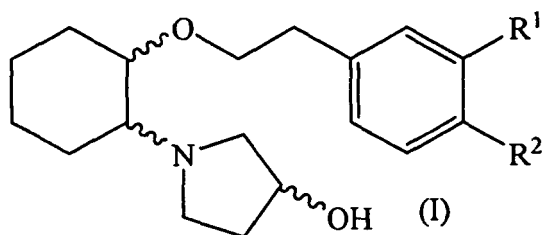
10 En otro aspecto, esta invención se refiere al uso de un compuesto modulador del canal iónico para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la fibrilación auricular aguda en un ser humano, en el que el compuesto modulador del canal iónico es un compuesto de fórmula (I):



15 incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados del mismo y mezclas de los mismos, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 ; y en la que el medicamento se formula para administrarse al ser humano de acuerdo con un régimen de dosificación que comprende las siguientes etapas secuenciales:

- 20 a) administrar por vía intravenosa durante un primer periodo de tiempo una primera cantidad de dosis de entre aproximadamente 3,0 mg/kg y aproximadamente 5,0 mg/kg del medicamento;
 b) determinar después de un segundo periodo de tiempo si la fibrilación auricular aguda ha terminado en el ser humano;
 c) si la fibrilación auricular aguda no ha terminado en el ser humano después del segundo periodo de tiempo, administrar por vía intravenosa durante un tercer periodo de tiempo una segunda cantidad de dosis de entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 2,0 mg/kg del medicamento; y
 25 d) repetir opcionalmente la etapa b) y c) hasta que la fibrilación auricular aguda haya terminado.

En otro aspecto, esta invención se refiere al uso de un compuesto modulador del canal iónico para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la fibrilación auricular aguda en un ser humano, en el que el compuesto modulador del canal iónico es un compuesto de fórmula (I):



30 incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados del mismo y mezclas de los mismos, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 ; y en la que el medicamento se formula para administrarse de acuerdo con un régimen de dosificación que comprende las siguientes etapas secuenciales:

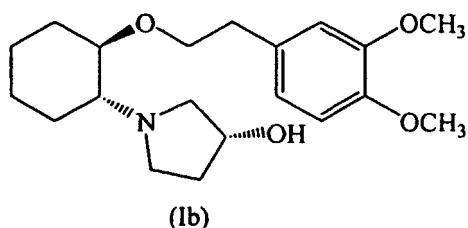
- 35 a) administrar por vía intravenosa durante un primer periodo de tiempo una primera cantidad de dosis de entre aproximadamente 3,0 mg/kg y aproximadamente 5,0 mg/kg del medicamento al ser humano;
 b) administrar por vía intravenosa durante un segundo periodo de tiempo una segunda cantidad de dosis de entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 2,0 mg/kg o entre aproximadamente 1,0 mg/kg/h y aproximadamente 2,0 mg/kg/h del medicamento al ser humano; y
 40 c) repetir opcionalmente la etapa b) hasta que la fibrilación auricular aguda haya terminado.

Los diversos y específicos regímenes de dosificación de la invención se describen en detalle en la sección Descripción Detallada a continuación. En una versión de los regímenes de dosificación, el régimen de dosificación se

administra al sujeto por vía intravenosa. Las formulaciones intravenosas utilizadas por los regimenes de dosificación pueden incluir uno o más compuestos moduladores del canal iónico junto con otros componentes opcionales. Las formulaciones intravenosas pueden o no administrarse a través de la misma vía de administración durante un régimen de dosificación particular. Las formulaciones también pueden administrarse mediante dosificación repetida y mediante dosificación sustancialmente continua:

En una versión de la invención, el compuesto modulador del canal iónico utilizado en los regimenes de dosificación de la invención es un compuesto que bloquea un componente temprano de una corriente cardiaca del canal de sodio; en el que el compuesto modulador del canal iónico bloquea adicionalmente el componente temprano de una corriente cardiaca del canal de sodio aproximadamente tanto o más que bloquea un componente sostenido de una corriente cardiaca del canal de sodio. En algunas versiones, el compuesto modulador del canal iónico bloquea un componente tardío de un canal de sodio cardiaco aproximadamente un 20% más que bloquea el componente temprano de una corriente cardiaca del canal de sodio.

En otra versión de la invención, el compuesto modulador del canal iónico usado en los regimenes de dosificación de la invención es una sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib):



incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados del mismo y mezclas de los mismos.

Para todos los compuestos moduladores del canal iónico que se han descrito anteriormente y en cualquier parte en el presente documento, pueden usarse isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los compuestos y pueden usarse mezclas de los compuestos en los regimenes de dosificación de la invención. Además, pueden usarse solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos en los regimenes de dosificación de la invención.

Descripción de las figuras

La figura 1 muestra el porcentaje acumulativo de pacientes en los que termina la fibrilación auricular (FA) después de infusiones de placebo, 0,5 y 1 mg/kg de COMPUESTO A o 2,0 y 3,0 mg/kg de COMPUESTO A, en pacientes con FA de reciente aparición (3 h-72 h de duración).

La figura 2 muestra las concentraciones en plasma de COMPUESTO A después de la infusión en pacientes con una dosis de 2 mg/kg i.v. y aquellos con una dosis adicionalmente de 3 mg/kg i.v.

La figura 3 muestra el porcentaje de conversión de fibrilación auricular a ritmo sinusal en pacientes con FA de 3 horas a 7 días de duración en un ensayo clínico.

La figura 4 muestra la evolución temporal y el porcentaje de pacientes con FA de 3 h a 7 días de duración en un ensayo clínico que se convierte a ritmo sinusal en 90 minutos.

La figura 5 muestra el porcentaje de pacientes en un ensayo clínico cuya fibrilación auricular terminó en 90 minutos.

La figura 6 muestra la mejora de los síntomas de la fibrilación auricular 90 minutos después de la dosificación en el subgrupo de pacientes en un ensayo clínico.

La figura 7 muestra la frecuencia cardiaca de los pacientes en un ensayo clínico tras la dosificación.

La figura 8 muestra el efecto del tratamiento en los intervalos QRS y QTc en los pacientes en un ensayo clínico.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Como se usa en el presente documento, un "sujeto" puede ser generalmente cualquier ser humano o un animal no humano que se beneficie de los procedimientos descritos en esta solicitud. En una versión de los procedimientos, un sujeto es un ser humano. En algunas versiones de los procedimientos, un ser humano es un mamífero. En algunas versiones, el sujeto es un animal domestico, incluyendo, pero sin limitación perros y gatos. En algunas versiones, el sujeto es un animal de granja, incluyendo, pero sin limitación, caballos, cerdos y ganado. En algunas versiones, el sujeto es un animal salvaje, incluyendo, pero sin limitación, tigres de Bengala.

Como se usa en el presente documento, a menos que el contexto aclare otra cosa, "tratamiento," y una palabra similar, tal como "tratado", "de tratamiento", etc., es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo y preferiblemente resultados clínicos. El tratamiento puede implicar opcionalmente la mejora de los síntomas de la enfermedad o afección, o el retraso del avance de la enfermedad o afección.

5 Como se usa en el presente documento, a menos que el contexto se refiera claramente a otra cosa, "prevención", y palabras similares, tales como "prevenido", "que previene", etc., es un enfoque para prevenir la aparición de una enfermedad o afección o prevenir la aparición de los síntomas de una enfermedad o afección, u opcionalmente un enfoque para retrasar la aparición de una enfermedad o afección o retrasar la aparición de los síntomas de una enfermedad o afección. Como se usa en el presente documento, "prevención" y palabras similares, también incluye reducir la intensidad, efecto, síntomas y/o carga de una enfermedad o afección antes de la aparición de la enfermedad o afección.

10 Como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" de una sustancia se refiere a la cantidad suficiente para afectar a un efecto biológico deseado, tal como resultados beneficiosos, incluyendo resultados clínicos.

15 Como se usa en el presente documento, a menos que el contexto indique claramente otra cosa, "inhibición" y palabras similares, tales como "inhibir", de cualquier canal iónico se refiere a cualquier descenso en la corriente a través de ese canal. Cuando se usa "inhibición" en el contexto de una concertación especificada, se determina por la CI_{50} . Por ejemplo, un compuesto modulador del canal iónico que inhibe un canal iónico a una concentración de $1 \mu M$, puede decirse que el canal iónico tiene una CI_{50} de $1 \mu M$ para ese compuesto modulador del canal iónico. Este ejemplo es únicamente para fines ilustrativos y no pretende ser limitante de ningún modo.

20 Como se usa en el presente documento, a menos que el contexto indique claramente otra cosa, " CI_{50} " o "concentración CI_{50} " se refiere a una concentración de fármaco en la que la amplitud de corriente especificada (pico o estado estable, o corriente integrada) se inhibe en un 50%.

20 Como se usa en el presente documento, a menos que el contexto se refiera claramente a otra cosa, "bloqueo", o "bloquear", de un canal iónico se refiere a cualquier bloqueo o inhibición de la corriente a través de ese canal iónico.

25 Como se usa en el presente documento, inhibición "independiente de la velocidad e independiente del uso" se refiere a la inhibición que es predominantemente independiente de la frecuencia cardíaca y/o la velocidad de estímulo y el uso de tal forma que no hay un efecto estadísticamente significativo de los cambios en estado estable o transitorios en la frecuencia cardíaca o la velocidad de estímulo con respecto a la inhibición. Por ejemplo, un compuesto modulador del canal iónico que inhibe los canales Kv1 de una forma "independiente de la velocidad independiente del uso" significa que no hay influencia de la frecuencia cardíaca o la velocidad de estímulo sobre la cantidad de inhibición producida por el compuesto modulador del canal iónico en los canales Kv1.

30 Como se usa en el presente documento, "afecta a las corrientes de repolarización auriculares" se refiere a que "tiene un efecto estadísticamente significativo sobre las amplitudes de corriente de repolarización auricular".

Como se usa en el presente documento, "prolonga la refractariedad auricular" significa que "tiene un efecto prolongador estadísticamente significativo sobre la refractariedad auricular".

35 Como se usa en el presente documento, "no tiene sustancialmente ningún efecto sobre el tejido ventricular" significa que "no tiene ningún efecto estadísticamente significativo sobre la duración o la refractariedad del potencial de acción ventricular humano normal". Por lo tanto, cualquier diferencia aparente en el efecto se atribuye a una variabilidad intrínseca, tal como en un aspecto, menos de una diferencia del 10%.

40 Como se usa en el presente documento, "no ralentiza sustancialmente la conducción" se refiere a que "no tiene ningún efecto estadísticamente significativo sobre la ralentización de la conducción en los ventrículos". Como tal, por lo tanto, cualquier diferencia aparente en el efecto se atribuye a una variabilidad intrínseca. En un aspecto, el compuesto modulador del canal iónico no tiene ningún efecto estadísticamente significativo sobre la ralentización de la conducción en la que el compuesto produce menos de un aumento del 15%, preferiblemente menos de un aumento del 10%, en la duración QRS cardíaca a frecuencias cardíacas fisiológicas.

Como se usa en el presente documento, "inhibición dependiente de la velocidad" de un canal iónico significa que el nivel de inhibición del canal iónico cambia con la frecuencia de estimulación.

45 Las expresiones "componente temprano", "componente tardío" y "componente sostenido" se usan como se conoce en la técnica; por ejemplo, los componentes temprano, sostenido y tardío de una corriente cardíaca del canal de sodio.

50 El término "intervalo QT" se usa como se conoce en la técnica; por ejemplo, el intervalo QT que se mide a partir de un electrocardiograma. Como se usa en el presente documento, a menos que el contexto aclare otra cosa, el término "prolonga" o "prolongan" generalmente se refiere a que extiende o alarga en función de la duración.

El término "antiarrítmico" se usa como se conoce en la técnica; por ejemplo, como un compuesto que previene o alivia irregularidades en la frecuencia cardíaca.

El término "induce" como se usa en el presente documento, a menos que el contexto indique otra cosa, generalmente se refiere a estimular la aparición de.

Como se usa en el presente documento, a menos que el contexto aclare otra cosa, el término "de terminación" o "termina" generalmente se refiere a poner fin o detener.

El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno sustituido por un grupo alquilo, por ejemplo, metoxi [-OCH₃, un alcoxi C₁].

5 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de los compuestos obtenidas a partir de la combinación de dichos compuestos y un ácido orgánico o inorgánico (sales de adición de ácidos) o una base orgánica o inorgánica (sales de adición de bases). "Sales de adición de ácidos" se refieren a aquellas sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres y que no son biológicamente o de otro modo indeseables, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, 10 ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en forma de base libre o salina, estando ambas formas consideradas como dentro del alcance objeto en el presente documento.

Con frecuencia las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Como alternativa, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede ser solvatos verdaderos, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención puede retener simplemente el agua accidental o ser una mezcla de agua más algún disolvente accidental.

El término "modulador" junto con la actividad de un canal iónico significa que la actividad del canal iónico puede aumentarse o disminuirse en respuesta a la administración de un compuesto o composición o procedimiento descrito en el presente documento. Por lo tanto, el canal iónico puede activarse, para transportar más iones, o puede bloquearse, de manera que se transporten menos o ningún ión por el canal.

La expresión "vehículos farmacéuticamente aceptables" para su uso terapéutico se conocen bien en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remingtons Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit. 1985). Por ejemplo, puede usarse una solución salina estéril y una solución salina tamponada con fosfato a un pH fisiológico. Pueden proporcionarse conservantes, estabilizadores, tintes e incluso agentes 30 saporíferos en la composición farmacéutica. Por ejemplo, puede añadirse benzoato sódico, ácido sórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico como conservantes. *Id* en 1449. Además, pueden usarse antioxidantes y agentes de suspensión. *Id*.

35 Como se usa en el presente documento, "mg/kg" se refiere a la cantidad de compuesto o compuestos moduladores del canal iónico por kg de peso corporal del sujeto. Por ejemplo, pero sin limitación, para administrar 0,1 mg/kg de compuesto modulador del canal iónico a un sujeto de 50 kg de masa la dosis administrada contiene 5 mg de compuesto o compuestos moduladores del canal iónico.

Tras la práctica de la descripción de la bibliografía química convencional y como se usa en el presente documento para las fórmulas de los compuestos moduladores del canal iónico de la invención, un enlace ondulado de un sustituyente a anillo ciclohexano central de un compuesto indica que el sustituyente puede situarse en ambos lados del plano del anillo ciclohexano central; un enlace de cuña completa significa que el sustituyente está por encima del plano del anillo; y un enlace de cuña discontinua significa que el sustituyente está por debajo del plano del anillo. Además; un enlace completo y un enlace discontinuo (es decir, ----) para los enlaces del anillo ciclohexano al 40 sustituyente en la posición 1 del anillo ciclohexano y el sustituyente en la posición 2 del anillo ciclohexano significa que los sustituyentes están en una relación *trans* con respecto el uno al otro y el plano del anillo ciclohexano, mientras que dos enlaces completos o dos enlaces discontinuos significa que los sustituyentes están en una relación *cis* con respecto el uno al otro y el plano del anillo ciclohexano.

Descripción General de los Compuestos Moduladores del Canal Iónico

50 Para los fines de esta invención, cualquier compuesto que en solitario o junto con uno o más compuestos adicionales inhiba selectivamente cierta combinación de corrientes cardíacas iónicas es un compuesto modulador del canal iónico. Las corrientes cardíacas pueden ser las corrientes de sodio y las corrientes de repolarización temprana. Los compuestos moduladores del canal iónico pueden bloquear corrientes cardíacas de cualquier loci. Dichos compuestos pueden bloquear el canal iónico con una rápida aparición y cinética desplazada y muestra el 55 bloqueo dependiente de la frecuencia de corrientes. Dichas propiedades son todas beneficiosas para los compuestos usados para tratar arritmias.

Un compuesto modulador del canal iónico de la invención puede inhibir selectivamente las corrientes cardíacas de repolarización temprana y las corrientes cardíacas de sodio. Los compuestos moduladores del canal iónico de la

invencción pueden usarse para inhibir selectivamente las corrientes cardiacas de repolarización temprana y las corrientes cardiacas de sodio en condiciones en las que un "sustrato arritmogénico" está presente en el corazón. Un "sustrato arritmogénico" se caracteriza por una reducción de la duración del potencial de acción cardiaco y/o cambios en la morfología del potencial de acción, potenciales de acción prematuros, altas frecuencias cardiacas y también puede incluir un aumento de la variabilidad en el tiempo entre los potenciales de acción y un aumento en la acidez del entorno cardiaco debido a isquemia o inflamación. Cambios tales como estos se observan durante condiciones de isquemia de miocardio o inflamación y las condiciones que preceden a la aparición de arritmias, tales como fibrilación auricular o aleteo auricular. Un compuesto modulador del canal iónico de la invencción puede ser un agente selectivo auricular. Un compuesto modulador del canal iónico de la invencción puede tratar o prevenir la arritmia ventricular. Un compuesto modulador del canal iónico de la invencción puede bloquear corrientes cardiacas de sodio o corriente cardiacas de repolarización temprana. Un compuesto modulador del canal iónico de la invencción puede inhibir múltiples corrientes cardiacas iónicas. Un compuesto modulador del canal iónico de la invencción puede usarse para tratar o prevenir la arritmia, incluyendo arritmia ventricular o auricular, particularmente fibrilación auricular o aleteo auricular.

Los compuestos moduladores del canal iónico pueden bloquear los canales cardiacos iónicos responsables de las corrientes de repolarización temprana y las corrientes de sodio; y/o bloquear las corrientes cardiacas de repolarización temprana y las corrientes cardiacas de sodio en condiciones en las que un sustrato arritmogénico está presente en el corazón; y/o bloquear los canales cardiacos iónicos responsables de las corrientes de repolarización temprana y las corrientes de sodio en las condiciones en las que un sustrato arritmogénico está presente en el corazón; y/o bloquear las corrientes cardiacas de repolarización temprana y las corrientes cardiacas de sodio del loci extracelular, intracelular loci o en la membrana plasmática en células cardiacas.

En una variación, las corrientes cardiacas de repolarización temprana a las que se ha hecho referencia anteriormente comprenden corrientes iónicas que se activan rápidamente después de la despolarización del voltaje de membrana y que afectan a la repolarización de la célula. Las corrientes de repolarización temprana pueden comprender la corriente transitoria cardiaca de salida de potasio (I_{to}) y/o la corriente rectificadora tardía ultra-rápida (I_{Kur}). La corriente transitoria cardiaca de salida de potasio (I_{to}) y/o la corriente rectificadora tardía ultra-rápida (I_{Kur}) pueden comprender al menos una de las corrientes $Kv4.2$, $Kv4.3$, $Kv2.1$, $Kv1.4$ y $Kv1.5$.

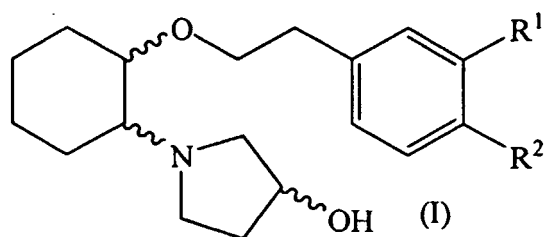
Los compuestos moduladores del canal iónico pueden tener en general cualquier pKa, sin embargo, los compuestos moduladores del canal iónico típicamente tienen valores pKa de entre 4-9, y pueden tener valores pKa que sean inferiores de 8, incluyendo valores pKa entre 5-7,5. Se conocen bien en la técnica procedimientos para determinar valores pKa (véase, por ejemplo, Perrin, "Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution", Butterworth, Londres, 1972).

Compuestos Moduladores del Canal Iónico de la Invencción

Se describen en detalle compuestos moduladores del canal iónico útiles en los regimenes de dosificación y procedimientos de esta invencción en la Solicitud de Patente Publicada PCT, WO 99/50225; Solicitud de Patente Publicada PCT, WO 2004/099137; Solicitud de Patente Publicada PCT, WO 2004/098525; y la Solicitud de Patente Publicada PCT, WO 2005/018635.

Todas las formas racémicas, enantioméricas y diastereoméricas y mezclas de los mismos, de los compuestos moduladores del canal iónico están pensados para su uso en esta invencción. Estereoisómeros puros, mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, y mezclas de diferentes compuestos moduladores del canal iónico se describen en las solicitudes de patente que se han mencionado anteriormente. Por lo tanto, los compuestos moduladores del canal iónico útiles en la invencción pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas y como diastereómeros o enantiómeros individuales estando todas las formas isoméricas incluidas en la presente descripción. Para la presente invencción, un racemato o mezcla racémica no implica únicamente una mezcla 50:50 de estereoisómeros. También se contemplan otras mezclas enantioméricamente enriquecidas de proporciones variables de estereoisómeros. Cuando se presenta una fórmula estructural determinada o nombre químico para un compuesto, se pretende que todos los solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, amidas, complejos, quelados, estereoisómeros, isómeros geométricos, formas cristalinas o amorfas, metabolitos, precursores metabólicos o profármacos posibles del compuesto se describan además por separado por la fórmula estructural química o el nombre químico.

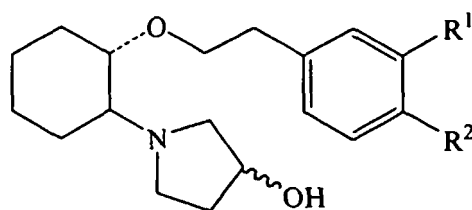
En una versión de la invencción, los compuestos moduladores del canal iónico usados en los regimenes de dosificación y procedimientos de la invencción son compuestos de fórmula (I)



incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados de los mismos y mezclas de los mismos, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 .

- 5 En otra versión de la invención, el compuesto modulador del canal iónico usado en los regimenes de dosificación y procedimientos de la invención es un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente, en la que R^1 y R^2 son ambos metoxi.

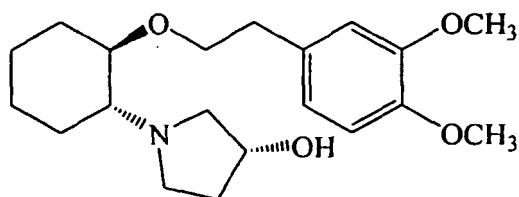
En otra versión de la invención, el compuesto modulador del canal iónico usado en los regimenes de dosificación y procedimientos de la invención es un compuesto de fórmula:



- 10 incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados del mismo y mezclas de los mismos, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 , y en la que

- 15 En otra versión de la invención, el compuesto modulador del canal iónico usado en los regimenes de dosificación y procedimientos de la invención es un compuesto de fórmula (Ia), como se ha descrito anteriormente, en la que R^1 y R^2 son ambos metoxi.

En otra versión de la invención, el compuesto modulador del canal iónico usado en los regimenes de dosificación y procedimientos de la invención es un compuesto de fórmula (Ib):



- 20 o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto de fórmula (Ib) se denomina en el presente documento como (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano.

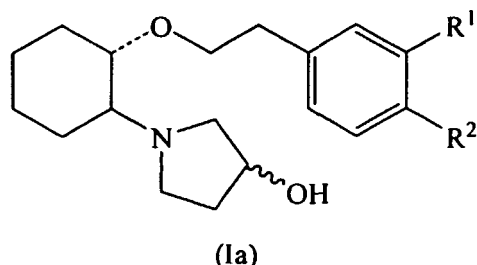
- 25 En otra versión de la invención, el compuesto de fórmula (I) es la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib). Esta sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib) se identifica en el presente documento como COMPUESTO A y se denomina en el presente documento como monoclóhidrato de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano.

En una variación, el compuesto modulador del canal iónico usado en los regimenes de dosificación y procedimientos de la invención contiene un anillo ciclohexilo, en el que el anillo ciclohexilo comprende dos sustituyentes adyacentes, tales como sustituyentes en la posición 1 y 2 del anillo ciclohexilo, en el que los dos sustituyentes adyacentes están sustituidos en una posición *trans* con respecto el uno al otro. En otra variación, los dos sustituyentes adyacentes se

sitúan en una posición *cis* con respecto el uno al otro.

En otra versión de la invención, el compuesto modulador del canal iónico usado en los regimenes de dosificación y procedimientos de la invención es un compuesto o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier solvato del mismo, o una mezcla que comprende uno o más de dichos compuestos o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier solvato de los mismos, de la fórmula (1a):

5

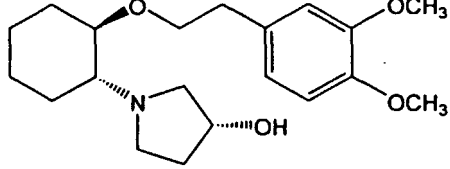
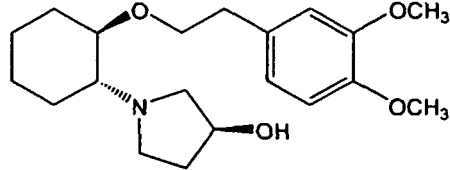
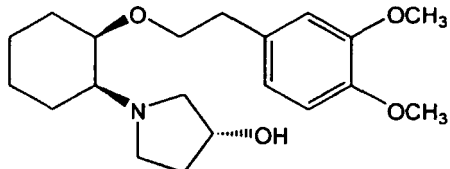
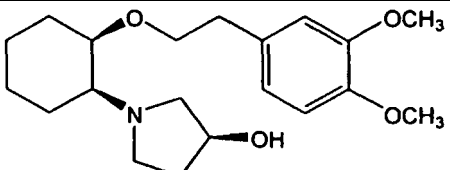
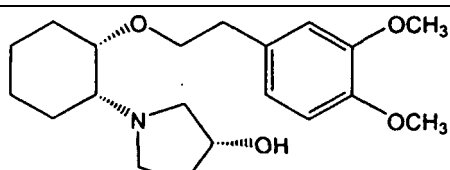
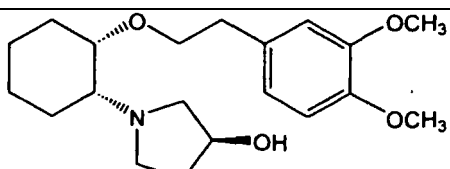
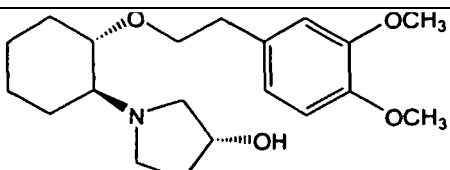
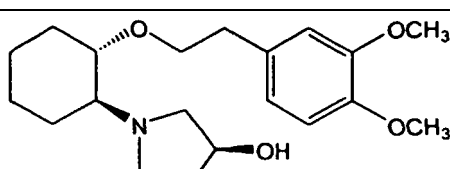


10 y se selecciona entre el grupo que consiste en monoclóhidrato de (1R,2R)-2-(3-hidroxipirrolidinil)-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano o monoclóhidrato de (1S,2S)-2-(3-hidroxipirrolidinil)-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano o una mezcla de monoclóhidrato de (1R,2R)-2-(3-hidroxipirrolidinil)-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano y monoclóhidrato de (1S,2S)-2-(3-hidroxipirrolidinil)-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano; en los que el resto hidroxilo en cualquiera de los anteriores puede estar en la configuración estereoquímica R o S.

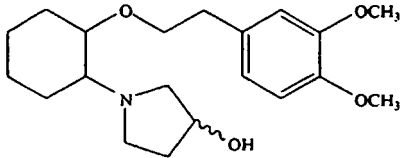
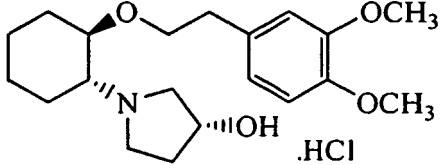
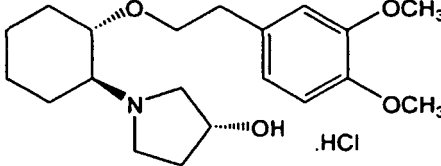
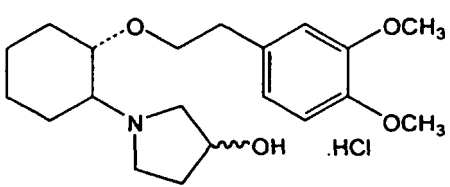
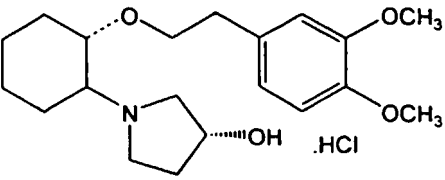
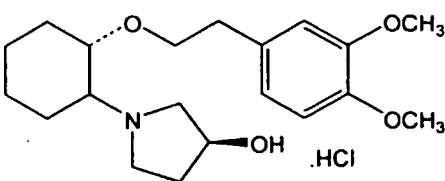
15 En otra versión de la invención, el compuesto modulador del canal iónico usado en los regimenes de dosificación y procedimientos de la invención es un compuesto o una mezcla que comprende compuestos, o cualquier solvato de los mismos, seleccionados entre el grupo que consiste en:

Estructura	Nombre Químico
	(1R,2R)-2-[(3R)/(3S)-Hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano o (1S,2S)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano o una mezcla de (1R,2R)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano y (1 S,2S)-2-[(3R)/(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano, donde la designación (3R)/(3S) indica que la estereoquímica en la posición 3 puede ser R o S.
	(1R,2R)-2-[(3R)-Hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano o (1 S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano y una mezcla de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano y (1 S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano
	(1R,2R)-2-[(3S)-Hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano o (1 S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano y una mezcla de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano y (1 S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano

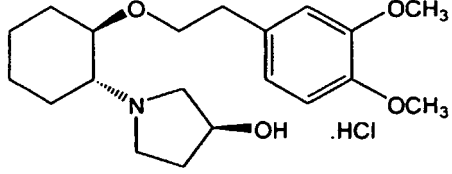
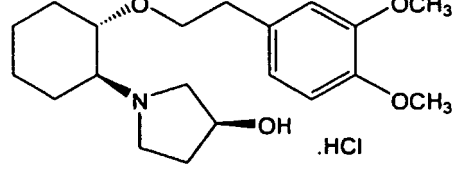
(continuación)

Estructura	Nombre Químico
	(1R,2R)-2-[(3R)-Hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano
	(1R,2R)-2-[(3S)-Hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano
	(1R,2S)-2-[(3R)-Hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano
	(1R,2S)-2-[(3S)-Hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano
	(1S,2R)-2-[(3R)-Hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano
	(1S,2R)-2-[(3S)-Hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano
	(1S,2S)-2-[(3R)-Hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano
	(1S,2S)-2-[(3S)-Hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano

(continuación)

Estructura	Nombre Químico
	<p>(1R,2S)-2-[(3R)/(3S)-Hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano o (1S,2R)-2-[(3R)/(3S)-hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano o una mezcla de (1R,2S)-2-[(3R)/(3S)-hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano y (1S,2R)-2-[(3R)/(3S)-hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano, donde la designación (3R)/(3S) indica que la estereoquímica en la posición 3 puede ser <i>R</i> o <i>S</i>.</p>
	<p>Monoclorhidrato de (1R,2R)-2-[(3R)-Hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano</p>
	<p>Monoclorhidrato de (1S,2S)-2-[(3R)-Hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano</p>
	<p>Monoclorhidrato de (1R,2R)-2-[(3R)/(3S)-Hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano o Monoclorhidrato de (1S,2S)-2-[(3R)/(3S)-hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano o una mezcla de Monoclorhidrato de (1R,2R)-2-[(3R)/(3S)-hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano y Monoclorhidrato de (1S,2S)-2-[(3R)/(3S)-hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano, donde la designación (3R)/(3S) indica que la estereoquímica en la posición 3 puede ser <i>R</i> o <i>S</i>.</p>
	<p>Monoclorhidrato de (1R,2R)-2-[(3R)-Hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano o Monoclorhidrato de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano o una mezcla de Monoclorhidrato de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano y Monoclorhidrato de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano</p>
	<p>Monoclorhidrato de (1R,2R)-2-[(3S)-Hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o Monoclorhidrato de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano o una mezcla de Monoclorhidrato de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano y Monoclorhidrato de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano</p>

(continuación)

Estructura	Nombre Químico
	<p>Monoclorhidrato de (1R,2R)-2-[(3S)-Hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano</p>
	<p>Monoclorhidrato de (1S,2S)-2-[(3S)-Hidroxi-pirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano</p>

En otra versión de la invención, el compuesto modulador del canal iónico usado en los regímenes de dosificación y procedimientos de la invención es uno de los siguientes compuestos: base libre de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxi-fenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal mismo, o cualquier solvato del mismo; base libre de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal mismo, o cualquier solvato del mismo; base libre de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal mismo, o cualquier solvato del mismo; base libre de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano o cualquier sal mismo, o cualquier solvato del mismo; monoclorhidrato de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano, o cualquier solvato del mismo; monoclorhidrato de (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano, o cualquier solvato del mismo; monoclorhidrato de (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano, o cualquier solvato del mismo; o monoclorhidrato de (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)-ciclohexano, o cualquier solvato del mismo.

En otra versión de la invención, el compuesto modulador del canal iónico usado en los regímenes de dosificación y procedimientos de la invención es una versión protonada de cualquiera de los compuestos de aminociclohexil éter descritos en el presente documento. Es decir, para cada compuesto modulador del canal iónico descrito en el presente documento, la forma de amina cuaternaria protonada del compuesto también puede considerarse como un compuesto modulador del canal iónico. Estas formas de amina cuaternarias protonadas de los compuestos pueden estar presentes en la fase sólida, por ejemplo en forma cristalina o amorfa, y pueden estar presentes en solución. Estas formas de amina cuaternarias protonadas de los compuestos pueden relacionarse con contraiones aniónicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitación, los descritos en, por ejemplo: "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use", P. Heinrich Stahl y Camille G. Wermuth (Eds.), Publicado por VHCA (Suiza) y Wiley-VCH (FRG), 2002.

Procedimientos de Fabricación de Compuestos Moduladores del Canal Iónico

Los procedimientos que pueden usarse para sintetizar los compuestos moduladores del canal iónico para su uso en los regímenes de dosificación y procedimientos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, los procedimientos de síntesis descritos en la Solicitud de Patente Publicada PCT, WO 99/50225; Solicitud de Patente Publicada PCT, WO 2004/099137; Solicitud de Patente Publicada PCT, WO 2004/098525; y la Solicitud de Patente Publicada PCT, WO 2005/018635.

Formas de dosificación, rutas de administración y formulaciones de compuestos moduladores del canal iónico

Las formas de dosificación, rutas de administración y formulaciones de los compuestos moduladores del canal iónico incluyen, pero sin limitación, los descritos en la Solicitud de Patente Publicada PCT, WO 99/50225; Solicitud de Patente Publicada PCT, WO 2004/099137; Solicitud de Patente Publicada PCT, WO 2004/098525; y la Solicitud de Patente Publicada PCT, WO 2005/018635. En general, puede usarse cualquier forma de dosificación, ruta de administración y formulación eficaces con cualquier y todos los demás aspectos descritos en el presente documento.

Los compuestos moduladores del canal iónico y formulaciones descritos en el presente documento pueden formularse en una forma de dosificación adecuada para su administración a través de una diversidad de rutas de administración, incluyendo, pero sin limitación, administración oral, parenteral, mucosal, nasal, sublingual, transdérmica, bucal, tópica, vaginal, rectal, ocular u otra. Un compuesto modulador del canal iónico como se describe en el presente documento puede estar en forma de una formulación de liberación inmediata y/o modificada

o puede diseñarse para liberar el compuesto modulador del canal iónico de una forma relativamente rápida con el fin de permitir una aparición relativamente rápida del efecto terapéutico. Como se usa en el presente documento, "compuestos" y "composiciones" de compuestos moduladores del canal iónico incluyen los compuestos moduladores del canal iónico como se describe en el presente documento en solitario o junto con otros materiales.

5 Regímenes de Dosificación de la Invención

Generalmente, el régimen de dosificación de la invención usado para el tratamiento de arritmia, particularmente para el tratamiento de la fibrilación auricular aguda, comprenderán la administración de al menos una cantidad de dosis de un compuesto modulador del canal iónico de la invención de tal forma que la administración de la cantidad de dosis de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto modulador del canal iónico tratará la arritmia en el sujeto.

El régimen de dosificación puede comprender la administración de más de una cantidad de dosis. Cuando se administran como cantidades de dosis repetidas, cada cantidad de dosis individual puede o no administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto modulador del canal iónico de la invención, pero el efecto acumulativo de las cantidades de dosis repetidas administrará una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto modulador del canal iónico de la invención.

Como se ha expuesto anteriormente en el Sumario de la invención, un aspecto de la invención es el uso de un régimen de dosificación en un procedimiento para tratar la fibrilación auricular aguda en un ser humano, en el que el régimen de dosificación comprende las siguientes etapas secuenciales:

- a) administrar por vía intravenosa durante un primer periodo de tiempo una primera cantidad de dosis de entre aproximadamente 3,0 mg/kg y aproximadamente 5,0 mg/kg del compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención, al ser humano;
- b) determinar después de un segundo periodo de tiempo si la fibrilación auricular aguda ha terminado en el ser humano;
- c) si la fibrilación auricular aguda no ha terminado en el ser humano después del segundo periodo de tiempo, administrar por vía intravenosa durante un tercer periodo de tiempo una segunda cantidad de dosis de entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 2,0 mg/kg del compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención, al ser humano; y
- d) repetir opcionalmente la etapa b) y c) hasta que la fibrilación auricular aguda haya terminado.

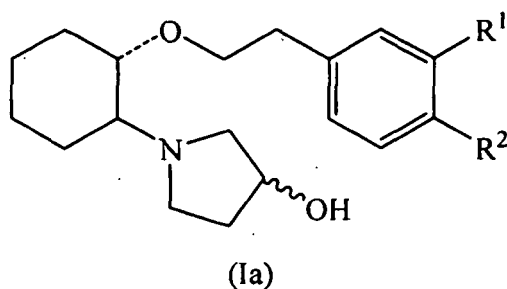
En una variación de este aspecto, la cantidad de dosificación del compuesto de fórmula (I) en la etapa a) es aproximadamente 3,0 mg/kg y la cantidad de dosificación del compuesto en la etapa c) es aproximadamente 2,0 mg/kg.

En otra variación de este aspecto, el primer periodo de tiempo es entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 minutos, el segundo periodo de tiempo es entre 0 y aproximadamente 15 minutos, y el tercer periodo de tiempo es entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 minutos.

En otra variación de este aspecto, el primer periodo de tiempo es aproximadamente 10 minutos, el segundo periodo de tiempo es 15 minutos y el tercer periodo de tiempo es aproximadamente 10 minutos.

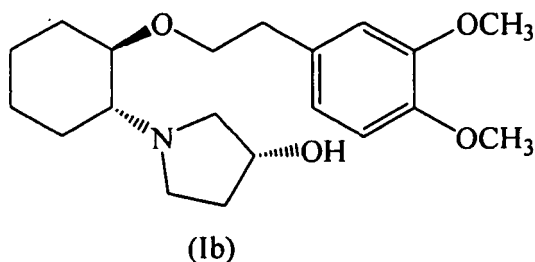
En otra variación de este aspecto, la primera, segunda y cualquier cantidad de dosis posterior se administran todas por vía intravenosa.

En otra variación de este aspecto, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados del mismo y mezclas de los mismos, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 .

En otra variación de este aspecto, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib):



o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra variación de este aspecto, el compuesto de fórmula (I) es la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib).

5 En otra variación de este aspecto, el compuesto modulador del canal iónico de fórmula (I) es la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib), como se ha descrito anteriormente, en la que el régimen de dosificación comprende las siguientes etapas secuenciales:

- 10 a) administrar por vía intravenosa durante un primer periodo de tiempo de aproximadamente 10 minutos una primera cantidad de dosis de aproximadamente 3,0 mg/kg de la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib) al ser humano;
- b) determinar después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 15 minutos si la fibrilación auricular aguda ha terminado; y
- 15 c) si la fibrilación auricular aguda no ha terminado en el ser humano después del segundo periodo de tiempo, administrar durante un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 10 minutos una segunda cantidad de dosis de aproximadamente 2,0 mg/kg de la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib) al ser humano.

Como se ha expuesto anteriormente en el Sumario de la Invención, otro aspecto de la invención es el uso de un régimen de dosificación en un procedimiento para tratar la fibrilación auricular aguda en un ser humano, en el que el régimen de dosificación comprende las siguientes etapas secuenciales:

- 20 a) administrar por vía intravenosa durante un primer periodo de tiempo una primera cantidad de dosis de entre aproximadamente 3,0 mg/kg y aproximadamente 5,0 mg/kg del compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención, al ser humano;
- b) administrar por vía intravenosa durante un segundo periodo de tiempo una segunda cantidad de dosis de entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 2,0 mg/kg o entre aproximadamente 1,0 mg/kg/h y aproximadamente 2,0 mg/kg/h del compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la Invención, al ser humano; y
- 25 c) repetir opcionalmente la etapa b) hasta que la fibrilación auricular aguda haya terminado.

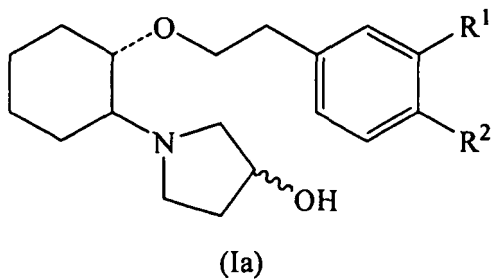
En una variación de este aspecto, la cantidad de dosificación del compuesto de fórmula (I) en la etapa a) es aproximadamente 4,0 mg/kg y la cantidad de dosificación del compuesto en la etapa b) es aproximadamente 0,5 mg/kg o aproximadamente 1 mg/kg/h.

30 En otra variación de este aspecto, el primer periodo de tiempo es entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 minutos y el segundo periodo de tiempo es entre aproximadamente 5 y aproximadamente 40 minutos.

En otra variación de este aspecto, el primer periodo de tiempo es aproximadamente 10 minutos y el segundo periodo de tiempo es aproximadamente 35 minutos.

35 En otra variación de este aspecto, la primera, segunda y cualquier cantidad de dosis posterior se administran todas por vía intravenosa.

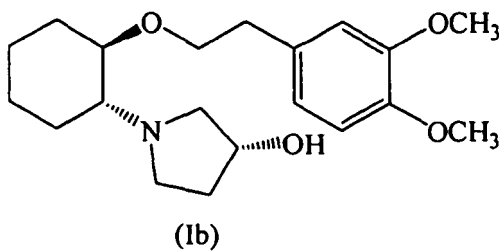
En otra variación de este aspecto, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados del mismo y mezclas de los mismos, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 .

5

En otra variación de este aspecto, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib):



o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra variación de este aspecto, el compuesto de fórmula (I) es la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib).

10 En otra variación de este aspecto, el compuesto de fórmula (I) es la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib), como se ha descrito anteriormente, en el que la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib) se administra de acuerdo con un régimen de dosificación que comprende las siguientes etapas secuenciales:

15 a) administrar por vía intravenosa durante un periodo de tiempo de aproximadamente 10 minutos una primera cantidad de dosis de aproximadamente 4,0 mg/kg de la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib) al ser humano;

20 b) administrar por vía intravenosa durante un periodo de tiempo de aproximadamente 35 minutos una segunda cantidad de dosis de aproximadamente 0,5 mg/kg o aproximadamente 1 mg/kg/h de la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib) al ser humano. Además, puede suministrarse una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o compuestos moduladores del canal iónico administrando más de una cantidad de dosis al mismo tiempo.

Niveles en Plasma de Compuestos Modulares del Canal Iónico en Procedimientos de Tratamiento de Arritmias

Generalmente, la concentración del compuesto o compuestos moduladores del canal iónico presente en el plasma sanguíneo del sujeto después de la administración estará a un nivel suficiente para realizar el tratamiento necesario de la arritmia del sujeto.

25 Como se usa en el presente documento, a menos que el contexto aclare otra cosa, el nivel en plasma sanguíneo es la concentración del compuesto o compuestos moduladores del canal iónico en el plasma sanguíneo del sujeto después de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o compuestos moduladores del canal iónico al sujeto.

30 En un ejemplo en el tratamiento de un sujeto para fibrilación auricular aguda mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto modulador del canal iónico de la invención al sujeto, los regímenes de dosificación de la invención producen en el plasma sanguíneo del ser humano una concentración máxima de más de aproximadamente 0,1 $\mu\text{g/ml}$ del compuesto modulador del canal iónico.

En una variación de este aspecto de la invención, la concentración máxima es entre aproximadamente 0,3 $\mu\text{g/ml}$ y aproximadamente 20 $\mu\text{g/ml}$.

35

En otra variación de este aspecto de la invención, la concentración máxima es menor de aproximadamente 12 µg/ml.

En otra variación de este aspecto de la invención, la concentración máxima es aproximadamente 4 µg/ml.

En otra variación de este aspecto de la invención, la concentración máxima es entre aproximadamente 9,0 µg/ml y aproximadamente 11,0 µg/ml.

- 5 En otra variación de este aspecto de la invención, la concentración máxima es aproximadamente 11,0 µg/ml después de la administración de la primera cantidad de dosis.

En otra variación de este aspecto de la invención, la concentración máxima es aproximadamente 9,0 µg/ml después de la administración de la primera y la segunda cantidad de dosis.

- 10 En un ejemplo no limitante, estos niveles en plasma sanguíneo se mantienen administrando dos o más cantidades de dosis repetidas como se describe en el presente documento.

Uso de compuestos moduladores del canal iónico para tratar o prevenir ciertas enfermedades y afecciones

Los compuestos moduladores del canal iónico pueden usarse para tratar o prevenir diversas enfermedades y afecciones como se describe en el presente documento. Los compuestos, composiciones, formulaciones, procedimientos, medicamentos, etc. descritos en el presente documento pueden usarse en el tratamiento y/o prevención de una diversidad de enfermedades y afecciones, incluyendo arritmias, tales como arritmias ventriculares (por ejemplo, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, contracciones ventriculares prematuras), arritmias supraventriculares (por ejemplo, taquicardia supraventricular, fibrilación auricular, aleteo auricular, síndrome de Wolff-Parkinson-White, contracciones supraventriculares prematuras), y arritmias relacionadas con el síndrome de QT largo o síndrome del seno enfermo. Otras enfermedades o afecciones que pueden tratarse y/o prevenirse incluyen, pero sin limitación, una enfermedad del sistema nervioso central (trastornos del SNC), enfermedad de Lou Gehrig (Esclerosis Lateral Amiotrófica), Alzheimer, demencia asociada al SIDA, Esclerosis Múltiple (EM), convulsiones, ataques, espasmos epilépticos, depresión, insomnio, ansiedad, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, dolor trigeminal, dolor del miembro fantasma, dolor de espalda, dejar de fumar, trastornos respiratorios, fibrosis quística, asma, tos, inflamación y trastornos inflamatorios, trastornos del intestino irritable, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, hiperplasia prostática, picaduras de insectos, psoriasis, artritis, alergias, trastornos gastrointestinales, incontinencia urinaria, trastornos cardiovasculares, arritmia, insuficiencia cardíaca, hipotensión, isquemias cerebrales o de miocardio, hipertensión, síndrome de QT largo, ictus, migrañas, enfermedades oftálmicas, diabetes mellitus, miopatías, miotonía de Becker, miastenia gravis, paramiotonía congénita, hipertemia maligna, parálisis periódica hipercalémica, miotonía de Thomsen, trastornos autoinmunes, rechazo a injerto en trasplante de órgano o trasplante de médula ósea, alopecia, enfermedades o disfunciones de los canales y receptores iónicos, enfermedades de canales iónicos regulados por voltaje, parálisis. Esta lista es ilustrativa del tipo de trastornos que podrían tratarse y/o prevenirse como se describe en el presente documento, y no se concibe para ser limitante o exhaustiva.

Los compuestos, composiciones y procedimientos descritos en el presente documento pueden usarse como antitoxinas, antídotos, antivirales, antibióticos, antiparasitarios, antineoplásicos, antinociceptivos, sedantes, anestésicos, analgésicos, calmantes, antipsicóticos, anestésicos locales, anestésicos tópicos, antiangiogénicos, cardioplejías y cardioprotectores.

Los Ejemplos que se indican a continuación ilustran el uso de compuestos moduladores del canal iónico de la invención, particularmente el uso del Compuesto A, en el tratamiento de la arritmia, particularmente la fibrilación auricular aguda, en seres humanos.

Efecto de los compuestos moduladores del canal iónico sobre ciertas características del canal iónico y otras características fisiológicas

Los efectos de los compuestos moduladores del canal iónico sobre ciertas características del canal iónico y otras características fisiológicas se describen en la Solicitud de Patente Publicada PCT, WO 99/50225; Solicitud de Patente Publicada PCT, WO 2004/099137; Solicitud de Patente Publicada PCT, WO 2004/098525; y la Solicitud de Patente Publicada PCT, WO 2005/018635.

Ejemplos

A menos que se indique otra cosa, las siguientes abreviaturas usadas en los siguientes Ejemplos tienen las siguientes definiciones convencionales:

- 50 "lpm" se refiere a latidos por minuto.
 "PA" se refiere a presión arterial.
 "PREA" se refiere a periodo refractario efectivo auricular.
 "PREV" se refiere a periodo refractario efectivo ventricular.
 "LCW" se refiere a longitud del ciclo de Wenckebach.

"AH" se refiere a intervalo auricular a His.

"RF" se refiere a radiofrecuencia.

"QT" se refiere a intervalo QT en el electrocardiograma (ms).

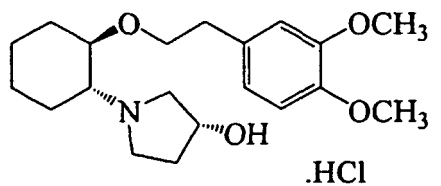
"HV" se refiere a intervalo ventricular a His.

5 "PR" se refiere a intervalo PR en un electrocardiograma (ms).

"PA" se refiere a intervalo PA medido desde el inicio de la onda P al inicio del electrocardiograma auricular derecho inferior durante registro del haz de His.

"PAM" se refiere a potencial de acción monofásico.

10 COMPUESTO A se refiere a la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib), como se describe en el presente documento, es decir, la sal de la siguiente fórmula:



que tiene un nombre químico de monoclóhidrato de (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetoxi)ciclohexano, una fórmula molecular de $C_{20}H_{31}NO_4 \cdot HCl$, y un peso de la fórmula de 385,93 g/mol.

15 **Ejemplo 1:** Un ejemplo de los efectos electrofisiológicos del COMPUESTO A sobre la electrofisiología cardíaca humana.

Este ejemplo proporciona los resultados de un estudio realizado para determinar los efectos electrofisiológicos de dos dosis intravenosas del COMPUESTO A.

Criterios de Inclusión para el Estudio:

20 Los pacientes del estudio requirieron estudios electrofisiológicos (con o sin ablación por radiofrecuencia) y tenían de 18 a 75 años de edad.

Criterios de Exclusión para el Estudio:

Sujetos que tenían fracción de eyección del ventrículo izquierdo de menos del 45%; infarto de miocardio previo; o insuficiencia cardíaca coronaria.

Sujetos que tenían más de 10 minutos de fibrilación auricular previos a o durante el estudio.

25 Sujetos que tenían QT prolongado, síndrome del seno enfermo o bradicardia.

Sujetos que tomaban cualquier fármaco antiarrítmico o cardioactivo en 5 semividas (tal como betabloqueadores, bloqueadores del canal de calcio o digoxina).

Mediciones de los Efectos Electrofisiológicos

30 Tras el estudio y la ablación (cuando fue aplicable), se puso el catéter PAM auricular y se realizaron las siguientes medidas electrofisiológicas:

1. Intervalos que reflejan la conducción: PA, AH, HV, QRS, a una frecuencia A de 600 ms
2. Intervalos que reflejan la repolarización/refractoriedad:

- a). PAM50 auricular en LC 600, 400, 300, 250 y 200 ms
- b). PREA, PREV en 600, 400 ms y PREA en 300 ms
- 35 c) Longitud del Ciclo de Wenckebach
- d) intervalo QT con frecuencia A y V a 600, 400 ms

3. Tiempo de recuperación del nodo sinusal (SNRT) a 600, 400 ms.
4. Frecuencia cardíaca, presión arterial braquial (brazalete).

Administración de Fármacos:

- 40 1. Nivel de Dosis 1 (n = 10): 2 mg/kg en 10 min, después 0,5 mg/kg/h durante 35 minutos. La dosis total fue ~2,25 mg/kg
2. Nivel de Dosis 2 (n = 9): 4 mg/kg en 10 min, después 1,0 mg/kg/h durante 35 minutos. La dosis total fue ~ 4,5 mg/kg

Las muestras sanguíneas para las concentraciones de COMPUESTO A se tomaron 0,10 y 45 minutos después del inicio de la infusión del fármaco, y en la descarga al día siguiente.

Veinticinco minutos después del inicio de la infusión intravenosa del fármaco (15 minutos después del final de la carga y el inicio de la infusión de mantenimiento) se repitieron todas las medidas electrofisiológicas.

5 Características de los Sujetos (n = 19):

1. Edad media = $48,4 \pm 10,9$ años, 53% valores
2. Indicación para el estudio con o sin ablación:

- a) Tiempo de recuperación atrioventricular normal (AVNRT) (n = 4)
- b) Tiempo de recuperación atrioventricular/Wolff Parkinson White (AVRT/WPW) (n = 7)
- 10 c) taquicardia auricular (n = 4)
- d) aleteo auricular (n = 3)
- e) Taquicardia ventricular del tracto de salida del ventrículo derecho (TV TSVD) (n = 1)

Dos pacientes mostraron anomalías estructurales leves (1 paciente con un RA agrandado, y 1 paciente con cardiomiopatía leve).

15 Resultados:

Los resultados del estudio se muestran a continuación en las Tablas 4-17.

Tabla 1: Frecuencia cardiaca y presión arterial

	Todos (n = 19)	Nivel de Dosis 1 (n = 10) 2 mg/kg	Nivel de Dosis 2 (n = 9) 4 mg/kg
	Medida inicial	T = 45 min	T = 45 min
Frecuencia Cardiaca (lpm)	81 ± 15	78 ± 11	91 ± 19
TA sistólica (mm Hg)	127 ± 15	135 ± 15	126 ± 15
PA diastólica (mm Hg)	75 ± 12	84 ± 12 *	75 ± 9
Concentración en Plasma del COMPUESTO A (ng/ml)	BLQ ¥ (<5,0)	1084,3 ± 279,1	2173,8 ± 422,0

*T = 45 min frente a Medida inicial: Prueba t pareada: p = 0,056; wilcoxon: p = 0,021
 ¥ BLQ = Por Debajo de los Límites de Cuantificación

Tabla 2: Conducción intracardiaca (frecuencia de 600 ms)

Intervalo	Medida inicial (ms)	Nivel de Dosis 1		Nivel de Dosis 2	
		Ave Δ (ms)	Ave Δ (%)	Ave Δ (ms)	Ave Δ (%)
PA	61,0 ± 17,3	-4,1 ± 28,2	0,1 ± 38,5	15,9 ± 21,4	35,7 ± 54,0
AH	99,5 ± 24,0	10,6 ± 13,6	10,8 ± 13,3	3,7 ± 19,8	5,9 ± 21,9
HV	48,1 ± 10,6	0,1 ± 3,7	0,8 ± 7,1	6,4 ± 5,8	15,6 ± 13,3
PR	203,9 ± 35,2	15,0 ± 23,7	7,7 ± 12,9	27,3 ± 19,2	14,4 ± 11,5*

* Infusión del Fármaco frente a Medida inicial: p<0,05 (wilcoxon)
 Todas las comparaciones estadísticas se realizaron únicamente en valores pareados. Los valores de la medida inicial mostrados se agrupan (Nivel de Dosis 1 y 2 combinados).

Tabla 3: Conducción Intracardiaca (frecuencia de 400 ms)

Intervalo	Medida inicial	Nivel de Dosis 1		Nivel de Dosis 2	
	(ms)	Ave Δ (ms)	Ave Δ (%)	Ave Δ (ms)	Ave Δ (%)
PA	63,3 ± 24,0	- 2,0 ± 13,5	- 4,2 ± 27,9	0,8 ± 22,5	5,8 ± 28,1
AH	122,5 ± 27,9	14,6 ± 51,3	10,0 ± 39,0	28,0 ± 48,3	18,3 ± 29,3
HV	45,4 ± 7,5	- 3,8 ± 3,9	- 7,6 ± 7,4	5,2 ± 5,3	12,8 ± 11,6
PR	238,6 ± 65,6	11,6 ± 33,6	3,7 ± 14,0	36,5 ± 44,2	16,2 ± 17,1

* Infusión del Fármaco frente a Medida inicial: Todas las comparaciones NS.

Tabla 4: Conducción Intracardiaca (frecuencia de 600 ms)

	Medida inicial	Nivel de Dosis 1	Nivel de Dosis 2
Intervalo PA	61,0 ± 17,3	64,0 ± 22,4	69,1 ± 21,5
Intervalo AH	99,5 ± 24,0	113,8 ± 29,9	101,7 ± 21,5
Intervalo HV	48,1 ± 10,6	50,1 ± 12,6	50,9 ± 7,0
Intervalo PR	203,9 ± 35,2	227,7 ± 45,3	224,6 ± 18,8 *

* Infusión de Fármaco frente a Medida inicial: p<0,05 (wilcoxon)

5

Tabla 5: Conducción Intracardiaca (frecuencia de 400 ms)

	Medida inicial	Nivel de Dosis 1	Nivel de Dosis 2
Intervalo PA	63,3 ± 24,0	61,8 ± 30,2	75,8 ± 24,4
Intervalo AH	122,5 ± 27,9	134,2 ± 69,2	147,0 ± 67,6
Intervalo HV	45,4 ± 7,5	52,5 ± 13,6	50,2 ± 8,4
Intervalo PR	238,6 ± 65,6	239,2 ± 76,7	261,2 ± 60,4

* Infusión de Fármaco frente a Medida inicial: Todas las comparaciones NS

Tabla 6: SNRT y Longitud del Ciclo de Wenckebach (LC WBK)

	Medida inicial	Nivel de Dosis 1		Nivel de Dosis 2	
	(ms)	Ave Δ (ms)	Ave Δ (%)	Ave Δ (ms)	Ave Δ (%)
SNRT (A1 600)	986,0 ± 210,6	178,9 ± 248,9	22,8 ± 32,4*	78,0 ± 139,9	7,1 ± 14,4
SNRT (A1 400)	979,4 ± 223,6	78,8 ± 114,0	7,9 ± 13,4	122,9 ± 158,1	18,7 ± 33,2*
LC WBK	369,2 ± 90,4	- 13,1 ± 37,8	- 1,9 ± 7,4	17,5 ± 12,0	5,2 ± 3,7 *

* Infusión de Fármaco frente a Medida inicial: p<0,05 (wilcoxon)

Tabla 7: SNRT y Longitud del Ciclo de Wenckebach (ms)

	Medida inicial	Nivel de Dosis 1	Nivel de Dosis 2
SNRT (A 1 600)	986,0 ± 210,6	1157,8 ± 238,3	1033,3 ± 247,8
SNRT (A 1 400)	979,4 ± 223,6	1114,4 ± 227,4	1047,1 ± 212,2 *
Longitud del Ciclo de Wenckebach	369,2 ± 90,4	388,1 ± 94,4	366,9 ± 53,7 *
* Infusión de Fármaco frente a Medida inicial: p<0,05 (wilcoxon)			

Tabla 8: Refractariedad Auricular frente a Ventricular

	Medida inicial	Nivel de Dosis 1		Nivel de Dosis 2	
PREA (ms)	(ms)	Ave Δ (ms)	Ave Δ (%)	Ave Δ (ms)	Ave Δ (%)
600	204,4 ± 30,5	13,5 ± 14,4	6,9 ± 8,2*	31,4 ± 14,4	16,9 ± 9,0 *
400	185,3 ± 30,0	5,0 ± 9,0	3,3 ± 5,4	24,4 ± 17,8	14,7 ± 11,5 *
300	175,6 ± 27,2	- 3,1 ± 18,9	- 0,3 ± 10,9	21,1 ± 17,6	13,4 ± 11,8 *
PREV (ms)	(ms)	Ave A (ms)	Ave A (%)	Ave A (ms)	Ave A (%)
600	254,1 ± 16,7	0,0 ± 10,0	0,0 ± 3,9	4,2 ± 14,6	1,8 ± 5,8
400	223,7 ± 17,6	1,7 ± 11,7	1,0 ± 4,9	4,4 ± 19,2	2,3 ± 8,5
* Infusión de Fármaco frente a Medida inicial: p<0,05 (wilcoxon)					

Tabla 9: Repolarización/Refractariedad

PREA	Medida inicial	Nivel de Dosis 1	Nivel de Dosis 2
600 ms	204,4 ± 30,5	219,5 ± 32,2 *	227,9 ± 22,5 *
400 ms	185,3 ± 30,0	195,0 ± 23,8	206,7 ± 25,6 *
300 ms	175,6 ± 27,2	180,5 ± 15,5	192,8 ± 20,2 *
PREV	Medida inicial	Nivel de Dosis 1	Nivel de Dosis 2
600 ms	254,1 ± 16,7	247,8 ± 22,0	261,7 ± 16,3
400 ms	223,7 ± 17,6	226,7 ± 16,4	227,5 ± 16,3
* Infusión de Fármaco frente a Medida inicial: p<0,05 (wilcoxon)			

Tabla 10: Intervalos de ECG (400 ms)

	Medida inicial	Nivel de Dosis 1		Nivel de Dosis 2	
QRS	(ms)	Ave Δ (ms)	Ave Δ (%)	Ave Δ (ms)	Ave Δ (%)
A1 400	83,2 ± 6,6	1,6 ± 7,4	2,1 ± 8,5	7,3 ± 8,9	9,7 ± 11,4
V1 400	145,7 ± 18,8	10,7 ± 15,4	7,6 ± 11,5	14,9 ± 15,2	10,3 ± 10,5
QT	(ms)	Ave Δ (ms)	Ave Δ (%)	Ave Δ (ms)	Ave Δ (%)
A1 400	316,5 ± 26,2	12,6 ± 4,2	4,1 ± 1,4	30,3 ± 36,6	10,4 ± 11,7
V1 400	368,5 ± 23,5	5,2 ± 14,3	1,4 ± 3,7	11,8 ± 24,8	3,2 ± 7,0
Infusión de Fármaco frente a Medida inicial: Todas las comparaciones NS					

Tabla 11 Intervalos de ECG (400 ms)

QRS	Medida inicial	Nivel de Dosis 1	Nivel de Dosis 2
A1 400 ms	83,2 ± 6,6	87,0 ± 6,6	86,4 ± 9,0
V1 400 ms	145,7 ± 18,8	160,5 ± 23,0	157,3 ± 22,5
QT	Medida inicial	Nivel de Dosis 1	Nivel de Dosis 2
A1 400 ms	316,5 ± 26,2	325,4 ± 9,0	336,7 ± 27,8
V1 400 ms	368,5 ± 23,5	381,5 ± 25,2	376,3 ± 32,5
Infusión de Fármaco frente a Medida inicial: Todas las comparaciones NS			

Tabla 12: Intervalos de ECG (600 ms)

QRS	Medida inicial	Nivel de Dosis 1	Nivel de Dosis 2
A1 600 ms	86 ± 7	89 ± 9	89 ± 8
V1 600 ms	157 ± 17	169 ± 24	157 ± 15
QT	Medida inicial	Nivel de Dosis 1	Nivel de Dosis 2
A1 600 ms	358 ± 21	363 ± 27	364 ± 20
V1 600 ms	415 ± 27	433 ± 30	412 ± 30

5

Tabla 13: PAM50 Auricular

PAM50	Medida inicial	Nivel de Dosis 1	Nivel de Dosis 2
A1 600 ms	155,8 ± 26,5 (n =13)	172,8 ± 31,9 (n = 9)	165,5 ± 33,3 (n=4)
A1 400 ms	136,4 ± 34,3 (n = 13)	152,6 ± 19,7 (n = 8)	143,7 ± 25,2 (n=6)
A1 300 ms	137,3 ± 22,0 (n = 11)	139,5 ± 20,4 (n =8)	135,6 ± 20,4 (n = 4)
A1 250 ms	125,5 ± 25,5 (n = 10)	134,2 ± 18,4 (n = 7)	130,0 ± 14,5 (n = 3)
A1 200 ms	100,5 ± 28,9 (n = 4)	116,4 ± 15,4 (n = 2)	124,0 (n = 1)
Nota: Infusión de Fármaco frente a Medida inicial: Todas NS			

Tabla 14: Correlación entre el Cambio en PREA 400 y Fin del Estudio (T = 45) Concentraciones en plasma del COMPUESTO A:

	Nivel de Dosis 1	Nivel de Dosis 2
Concentración en Plasma del COMPUESTO A (ng/ml)	1084,3 ± 279,1	2173,8 ± 422,0
Cambio de Medida Inicial en PREA 400 (ms)	5,0 ± 9,0	24,4 ± 17,8
Correlación	-0,068	-0,057
valor p	NS (p>0,05)	NS (p>0,05)

10

Efectos Adversos:

Hubo un paciente con hipotensión transitoria que dio como resultado una caída de la presión arterial sistólica de 122 a 96 mm de Hg, que se resolvió en 5 minutos.

Hubo cuatro pacientes con una sensación de hormigueo transitoria.

5 Hubo tres pacientes con sabor metálico en la boca y un paciente con entumecimiento de la lengua.

Conclusión:

1. El COMPUESTO A dependiendo de la dosis prolonga los periodos refractarios auriculares.
2. El COMPUESTO A tiene un pequeño pero significativo efecto de desaceleración de la conducción en el nodo AV, His Purkinje y el tejido ventricular.
- 10 3. El COMPUESTO A a las dosis estudiadas no tuvo un efecto significativo sobre la refractariedad ventricular, la repolarización o la conducción.

Ejemplo 2: Tratamiento de la Fibrilación Auricular Aguda.

Este fue un estudio de un grupo paralelo aleatorio, de doble ciego, con dosis por etapas, controlado por placebo en seres humanos. Cincuenta y seis pacientes con fibrilación auricular de 3 a 72 h de duración se asignaron al azar a uno de dos grupos de dosis del COMPUESTO A o al placebo. Los dos grupos del COMPUESTO A fueron RSD-1 (0,5 mg/kg seguido de 1,0 mg/kg) o RSD-2 (2,0 mg/kg seguido de 3,0 mg/kg), las dosis se administraron por infusión intravenosa durante 10 min. El criterio de valoración principal fue la terminación de la fibrilación auricular durante una infusión de 10 min o la posterior de 30 min. Los criterios de valoración secundarios incluían el número de pacientes en ritmo sinusal 0,5, 1 y 24 h después de la infusión y un tiempo para la conversión a ritmo sinusal. La dosis RSD-2 mostró diferencias significativas sobre el placebo en: 1) terminación de la fibrilación auricular en 30 min al 61% frente al 5%; p = 0,0003; 2) pacientes en ritmo sinusal a 30 min después de la dosis (56% frente al 5%; p = 0,0008); 3) pacientes en ritmo sinusal 1 h después de la dosis (53% frente al 5%; p = 0,0014), y 4) tiempo promedio para conseguir la conversión (14 frente a 162 min; p = 0,016). El COMPUESTO A convirtió la fibrilación auricular aguda a ritmo sinusal.

25 El COMPUESTO A es un bloqueador del canal de Na⁺ dependiente de la frecuencia y de K⁺ con preferencia auricular mixto. En modelos animales de FA, el COMPUESTO A es eficaz para terminar e impedir una recaída de la FA. El COMPUESTO A prolonga selectivamente los periodos refractarios auricular sin efectos significativos sobre la refractariedad ventricular o intervalos QT.

Los pacientes en este estudio tenían que tener un ritmo de fibrilación auricular (FA) sostenida con una duración de 3 a 72 h en el momento de la aleatorización. Los pacientes se asignaron al azar a uno de tres grupos y en cada grupo se recibieron hasta dos infusiones intravenosas de 10 min, separadas en 30 min. Las infusiones fueron placebo seguido de placebo, 0,5 mg/kg seguido de 1,0 mg/kg del COMPUESTO A, o 2,0 mg seguido de 3,0 mg del COMPUESTO A. La segunda dosis en cada grupo se administró únicamente si la FA estaba presente 30 min después de completar la primera dosis. Las dosis para pacientes con un peso de >113 kg se limitaron como si el peso del paciente fuera de 113 kg.

Una tira de ritmo Holter controló continuamente el ECG, los signos vitales (presión arterial y frecuencia cardiaca, PA y FC, respectivamente) y la saturación de O₂ se registraron cada 2 min desde el inicio de la infusión hasta 5 min después, así como a los 15, 30, 60, 120, 240, 360 y 480 min y en la descarga y en un seguimiento de una semana. Se obtuvieron ECG de doce derivaciones antes de la dosificación y cada minuto durante la infusión hasta 5 min después, así como a los 15, 30, 60, 120, 240, 360 y 480 min y a la descarga, 24 h y en un seguimiento de una semana, y en el momento de la terminación de la arritmia o cambios en el ritmo significativos. Se tomaron muestras sanguíneas de la vena para concentraciones en plasma del COMPUESTO A a 0, 15, 30, 120, 240, 480 min de la descarga y a la terminación de la FA o acontecimientos adversos significativos.

Se evaluó la eficacia en cincuenta y cinco pacientes. Los datos se presentan como media ± DT, media con rango intercuartil (IQR), todas las pruebas se realizaron como bilaterales y se produjo un intervalo de confianza (CI) del 95%; p<0,05 se consideró estadísticamente significativo a menos que se indique otra cosa. El análisis de la relación entre la terminación de la FA y el tratamiento se realizó usando un análisis de chi-cuadrado. En casos de frecuencias de celda pequeñas, se usó el ensayo exacto de Fisher. Se usó una prueba de estadístico de Cochran-Armitage con tablas de puntuación para ensayar la evaluación de eficacia de la dosis ascendente de la eficacia.

El tiempo para la conversión desde el inicio de la primera infusión se analizó por el procedimiento de regresión de Cox del análisis de tiempo-acontecimiento y un ANOVA unidireccional. La evaluación de la importancia de los valores de tiempo y el cambio de la media desde la medida inicial hasta cada lectura de seguimiento de los intervalos del ECG (QRS, QT, QTc), PA y FC se hicieron en grupos de dosis usando ensayos t pareados, y se hicieron comparaciones entre los grupos de dosis usando un ANOVA unidireccional.

55 Las características demográficas para todos los pacientes del estudio se muestran en la Tabla 18.

Tabla 15. Características Demográficas para Pacientes en Cada Grupo de Estudio

		Placebo (n = 20)	COMPUESTO A (0,5 y 1,0 mg/kg) (n = 18)	COMPUESTO A (2,0 y 3,0 mg/kg) (n = 18)
Sexo, n (%)	Varón	14 (70,0)	10 (56)	10 (56)
Edad (años)	Media (intervalo)	64,0 (35-83)	67,4 (24-85)	60,8 (25-88)
Duración de la FA (h)	Media (intervalo)	13,3 (5,1-59,4)	11,5 (5,7-67,2)	19,5 (5,1-70,4)
Historial de FA previo, n (%)		75%	61%	44%
FA única (%)		35%	28%	39%
Hipertensión (%)		45%	72%	56%
Diabetes (%)		25%	28%	17%
Bloqueador β_1 concomitante (%)		75%	61%	67%
ACE-1 concomitante (%)		30%	28%	22%
Dilt/verap concomitante (%)		30% ^b	22%	33%
Digitalis concomitante (%)		30%	22%	11%

ACE-I = Enzima convertidora de la angiotensina-I; Dilt/verap = diltiazem/verapamil

Las características clínicas iniciales fueron similares para todos los grupos excepto que los pacientes del grupo placebo tendían a informar con más frecuencia FA en el pasado que en los grupos con dosis del COMPUESTO A.

- 5 La figura 1 muestra la eficacia de la conversión, incluyendo el porcentaje acumulativo de pacientes que terminan la fibrilación auricular (FA) después de infusiones de placebo, 0,5 y 1 mg/kg de COMPUESTO A o 2,0 y 3,0 mg/kg de COMPUESTO A, en pacientes con FA de reciente aparición. La eficacia fue significativamente superior después de 2 + 3 mg/kg del COMPUESTO A que después del placebo ($p = 0,0003$), y fue significativamente diferente entre los dos regímenes de dosificación del COMPUESTO A ($p = 0,0018$). El tiempo medio de terminación de la AF fue de 11 min desde el inicio de la primera infusión en los grupos de tratamiento del COMPUESTO A.
- 10 La terminación de la FA acumulativa en los 30 min de la infusión fue del 61% (11 de 18 pacientes) después de una infusión de 2 + 3 mg/kg de COMPUESTO A, del 11% (2 de 18 pacientes) después de 0,5 + 1,0 mg/kg de COMPUESTO A y del 5% (1 de 19 pacientes) después del placebo + placebo. Las comparaciones pareadas indicaron una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0003$) entre el placebo y el grupo RSD-2. No hubo ninguna diferencia significativa en los índices de éxito entre el grupo RSD-1 y el placebo. De las 11 terminaciones de FA en el grupo RSD-2, ocho terminaron en la primera infusión.
- 15 El número de pacientes en ritmo sinusal 30 min después de la infusión fue del 56% (10 de 18 pacientes) en el grupo RSD-2, del 11% (2 de 18 pacientes) en el grupo RSD-1 y del 5% (1 de 19 pacientes) en el grupo de placebo. El número de pacientes en ritmo sinusal 1 h después de la infusión fue del 53% (9 de 17 pacientes) en el grupo RSD-2, del 11% (2 de 18 pacientes) en el grupo RSD-1, y del 5% (1 de 19 pacientes) en el grupo de placebo. Los pacientes en ritmo sinusal (excluyendo los eléctricamente cardioconvertidos) 24 h después de la infusión fue del 79% (11 de 14 pacientes) en el grupo RSD-2, del 56% (5 de 9 pacientes) en el grupo RSD-1 en comparación con el 50% (5 de 10 pacientes) en el grupo de placebo. Únicamente la diferencia entre RSD-2 y el placebo fue estadísticamente significativa a los 30 min ($p = 0,008$) y en 1 h ($p = 0,0014$).
- 20 El tiempo medio para la conversión a ritmo sinusal desde el inicio de la primera infusión en los once participantes en el grupo RSD-2 fue de 14 min (intervalo, de 3 a 871 min; $p = 0,016$) en comparación con los cinco participantes espontáneos en el grupo de placebo con un tiempo medio de 162 min (intervalo, de 58 a 1119 min). El tiempo medio para la conversión a ritmo sinusal desde el inicio de la primera infusión en los cinco participantes eventuales en el grupo RSD-1 fue de 166 min (intervalo, de 1 a 332 min; $p = 0,886$ frente al placebo).
- 25 El tiempo medio para la terminación de la FA fue de 11 min después del inicio de la primera infusión (intervalo, de 3 a 58 min) en el grupo RSD-2. De hecho, todos los participantes de este grupo alcanzaron un criterio de valoración principal durante la infusión del fármaco o en los 10 min de la última infusión. Uno de los once participantes de este grupo convirtió la FA en aleteo auricular y posteriormente la convirtió a ritmo sinusal 14,5 h más tarde.
- 30

La Tabla 19 muestra los efectos del ECG del COMPUESTO A. La infusión del COMPUESTO A no prolongó significativamente los intervalos QTc o QRS en comparación con el placebo. No hubo ninguna diferencia en los intervalos QT y QTc entre el placebo (389 ± 31 ms y 414 ± 16 ms) y tratamiento de RSD-2 (366 ± 28 ms y 427 ± 19 ms) usando los primeros registros de ECG disponibles después de la conversión a ritmo sinusal.

5 **Tabla 16** Intervalos QTc y QRS y Valores FC para Pacientes en Cada Grupo de Estudio

QTc (MS)				
Periodo de Tiempo	Placebo	COMPUESTO A (0,5 y 1,0 mg/kg)	COMPUESTO A (2,0 y 3,0 mg/kg)	Valor P
Medida inicial del fármaco (n)	20	16	17	
media \pm DE	424 ± 6	417 ± 6	434 ± 7	0,233
Fin infusión 1 (n)	19	17	17	
media \pm DE	430 ± 5	419 ± 6	449 ± 9	0,066
Fin infusión 2 (n)	16	17	11	
media \pm DE	436 ± 8	414 ± 11	447 ± 17	0,691
QRS (MS)				
Medida inicial del fármaco (n)	20	17	18	
media \pm DE	87 ± 2	83 ± 3	86 ± 3	0,823
Fin infusión 1 (n)	19	17	17	
media \pm DE	89 ± 2	86 ± 3	95 ± 3	0,150
Fin infusión 2 (n)	16	17	11	
media \pm DE	88 ± 2	90 ± 6	99 ± 5	0,120
FRECUENCIA CARDIACA (LPM)				
Periodo de Tiempo	Placebo	COMPUESTO A (0,5 y 1,0 mg/kg)	COMPUESTO A (2,0 y 3,0 mg/kg)	Valor P
Medida inicial del fármaco (n)	20	16	17	
media \pm DE	112 ± 6	101 ± 6	108 ± 6	0,585
Fin infusión 1 (n)	19	17	17	
media \pm DE	115 ± 6	104 ± 7	98 ± 5	0,045
Fin infusión 2 (n)	16	17	11	
media \pm DE	109 ± 6	107 ± 6	104 ± 6	0,601

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los intervalos de ECG después de la infusión entre los grupos. La frecuencia cardiaca descendió después de 2 mg/kg de COMPUESTO A ($p < 0,05$), lo que refleja el número de pacientes que se convirtieron a ritmo sinusal en este grupo.

- 10 No hubo cambios clínicamente significativos desde la medida inicial en presión arterial sistólica, y no hubo cambios en las presiones arteriales que eran sustancialmente diferentes de las observadas en el grupo de placebo. Hubo dos casos significativos de hipotensión indicados en el grupo de placebo y un caso leve de hipotensión transitoria en el grupo RSD-2. Los descensos relacionados con el tratamiento clínicamente significativos en la frecuencia cardiaca
- 15 media desde la medida inicial (media: 106 latidos por min) se produjeron en pacientes a los que se les administró la dosis RSD-2, comenzando en $T_1 = 15$ min (media: 90 latidos por min). Esto reflejó probablemente la conversión de varios pacientes a ritmo sinusal normal.

- Un total de treinta y nueve pacientes experimentaron 122 acontecimientos adversos durante transcurso del estudio, con una incidencia similar de acontecimientos entre los tres grupos de tratamiento. La mayoría de los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve o moderada. Hubo cuatro acontecimientos adversos leves que se produjeron en dos pacientes considerados definitiva o probablemente relacionados con el fármaco de estudio.
- 20 Ambos pacientes estaban en el grupo de dosis RSD-2: un paciente indicó parestesia, y un paciente indicó parestesia, náuseas e hipotensión.

Los acontecimientos adversos más comunes experimentados en este estudio fueron trastornos cardiacos, informados por siete pacientes (35,0%) en el grupo de placebo, cuatro pacientes (22,2%) en el grupo RSD-1, y tres pacientes (16,7%) en el grupo RSD-2. Además de los acontecimientos adversos graves analizados a continuación, los trastornos cardiacos en el grupo de placebo incluían dos pacientes con taquicardia ventricular no sostenida y un paciente con latidos ventriculares prematuros. También se observaron latidos ventriculares prematuros en dos pacientes y bradicardia sinusal en un paciente del grupo de dosis inferior. Se observaron latidos ventriculares prematuros en dos pacientes y bradicardia sinusal en otro paciente en el grupo RSD-2. Otros acontecimientos adversos que se produjeron con una frecuencia similar entre los grupos de tratamiento fueron trastornos del sistema nervioso, trastornos generales e infecciones.

Se informó de acontecimientos adversos graves en cinco pacientes (cuatro en el grupo de placebo y un en el grupo RSD-1). Se produjo un ataque isquémico cerebral transitorio 1 día después de la conversión en un paciente tratado con placebo con una proporción normalizada internacional terapéutica (INR) en el momento de la conversión. Se produjeron bradicardia severa e hipotensión inmediatamente después de la conversión en un paciente, edema pulmonar en otro paciente y FA recurrente en el cuarto paciente con placebo. Un paciente en el grupo RSD-1 experimentó fibrilación ventricular, que se atribuyó a una descarga asincrónica durante un intento de cardioconversión eléctrica realizado 1 h después de recibir la segunda infusión.

Durante el periodo de estudio (24 h) se intentó una cardioconversión eléctrica en nueve de 19 pacientes (47%) tratados con placebo, nueve de 18 pacientes (50%) tratados con RSD-1 y cuatro de 18 pacientes (22%) tratados con RSD-2 y tuvo éxito en ocho (89%), nueve (100%) y cuatro pacientes (100%), respectivamente.

La figura 2 muestra un análisis farmacocinético de los datos para el COMPUESTO A, y muestra concentraciones en plasma del COMPUESTO A después de la infusión en pacientes con una dosis de 2 mg/kg i.v. (triángulos invertidos rellenos) y aquellos con una dosis adicionalmente de 3 mg/kg i.v. (círculos rellenos). Se infundieron dosis del COMPUESTO A durante 10 min como se indicó en el texto. Inicialmente, se proporcionó una infusión de 2 mg/kg y si fue necesario, se infundieron 3 mg/kg más 30 min más tarde en el grupo RSD-2. El tiempo se muestra con respecto al fin de la primera infusión (T1).

Los niveles en plasma del COMPUESTO A máximos promedio fueron 5,8 µg/ml (intervalo: de 4,0 a 8,6 µg/ml) en los pacientes que recibieron tanto las infusiones de 2,0 como de 3,0 mg/kg del COMPUESTO A y de 1,9 µg/ml (intervalo: de 0,1 a 3,4 µg/ml) en los que recibieron tanto 0,5 como 1,0 mg/kg del COMPUESTO A. Se observaron niveles en plasma máximos al final de la segunda infusión. Los niveles de fármaco en plasma 24 h después de la infusión estaban por debajo del límite de detección (5 ng/ml) en la mayor parte de los pacientes que recibieron RSD-1. De forma análoga, se observaron niveles en plasma insignificantes a las 24 h en el grupo RSD-2; los niveles en plasma medios fueron 0,017 µg/ml (intervalo: de <0,005 a 0,028 µg/ml). En los pacientes que recibieron únicamente la infusión de 2 mg/kg, niveles en plasma máximos promedio al final de la infusión fueron 2,6 µg/ml (intervalo: de 1,4 a 4,5 µg/ml). El nivel en plasma medio en el momento de la conversión de FA en estos pacientes fue de 1,3 µg/ml (intervalo: de 1,1 a 3,5 µg/ml). La semivida de eliminación terminal media en estos pacientes fue de 3,1 h (intervalo: de 1,7 a 5,4 h).

Este estudio demostró que la dosis superior del COMPUESTO A (2 + 3 mg/kg) terminó rápida y eficazmente la FA en comparación con el COMPUESTO A de dosis inferior y el placebo. No hubo acontecimientos adversos graves asociados al COMPUESTO A, y los AAG observados fueron más comunes en el grupo de placebo. A diferencia de otros fármacos antiarrítmicos usados para la conversión de FA aguda, no hubo casos de proarritmia asociada al fármaco. Mientras que estos hallazgos iniciales requerirán ensayos clínicos a mayor escala, este perfil de seguridad junto con una aparición eficaz y rápida confirma que el COMPUESTO A es un nuevo agente prometedor para la conversión médica de la FA aguda.

El COMPUESTO A muestra una eficacia neta superior (del 61% al 5% = 56%) para la conversión de la FA de reciente aparición en 2 h de exposición.

Este ensayo controlado aleatorizado proporciona pruebas sobre la eficacia de este agente bloqueador del canal de Na⁺/K⁺ auricular específico para el tratamiento de la FA. El COMPUESTO A intravenoso (2 + 3 mg/kg) fue eficaz para terminar rápidamente la FA y no estaba asociado a ninguna proarritmia inducida por fármaco ni a ningún acontecimiento adverso grave.

Ejemplo 3: Tratamiento de la Fibrilación Auricular Aguda de Reciente Aparición.

Este estudio se realizó para evaluar la eficacia y la seguridad del COMPUESTO A en la conversión de la fibrilación auricular a ritmo sinusal en los seres humanos.

El criterio de valoración principal de este estudio fue la proporción de pacientes con una duración de la fibrilación auricular de 3 horas a 7 días que tuvieron una conversión inducida por el tratamiento a ritmo sinusal dentro de los 90 minutos de tratamiento. Los criterios de valoración secundarios incluían el tiempo hasta la conversión de la fibrilación auricular a ritmo sinusal en pacientes con una duración de la fibrilación auricular de 3 horas a 7 días; la proporción de pacientes con fibrilación auricular de 8 a 45 días que tuvieron una conversión inducida por tratamiento a ritmo

sinusal dentro de los 90 minutos de tratamiento, y la proporción de pacientes en todo el grupo con fibrilación auricular de 3 horas a 45 días que tuvieron una conversión inducida por tratamiento a ritmo sinusal dentro de los 90 minutos de tratamiento.

5 Se asignaron al azar 336 pacientes en una relación 2:1 de COMPUESTO A con respecto a placebo (221 pacientes recibieron el COMPUESTO A y 115 pacientes recibieron el placebo) y se estratificaron por una duración de la fibrilación auricular de 3 horas a 7 días y de 8 a 45 días.

10 Se proporcionó una primera infusión de 10 minutos de un compuesto de ensayo (placebo o 3 mg/kg de COMPUESTO A) a cada paciente. Se dio una segunda infusión de 10 minutos (placebo o 2 mg/kg de COMPUESTO A) 15 minutos después se la fibrilación auricular no había terminado. Se evaluó la seguridad por la incidencia de acontecimientos adversos, signos vitales, datos del laboratorio, ECG y monitoreo holter.

La siguiente Tabla 20 muestra la eficacia del COMPUESTO A en la conversión de fibrilación auricular a ritmo sinusal:

Tabla 17: Número de Pacientes Convertidos a Ritmo Sinusal

Grupo de Tratamiento	Número de Pacientes (%) Convertidos a Ritmo Sinusal		
	3 h-7 días (n = 220)	8-45 días (n = 116)	Todo el grupo 3 h-45 días (n = 336)
COMPUESTO A	75 (52%)*	6 (8%)	83 (38%)*
Placebo	3 (4%)	0 (0%)	3 (3%)
*p<0,001			

15 De los setenta y cinco pacientes que recibieron el COMPUESTO A en el grupo de 3 horas a 7 días que se convirtieron a ritmo sinusal dentro de 90 minutos, el tiempo medio para la conversión fue de once minutos. De estos pacientes, únicamente uno recayó dentro de las 24 h de administración del compuesto de ensayo. En el intervalo de 30 días tras la administración del compuesto de ensayo, se produjeron acontecimientos adversos graves en veintiún pacientes (18%) en el grupo de placebo y en veintinueve pacientes (13%) en el grupo de COMPUESTO A, siendo la repetición de la fibrilación auricular la más común (en catorce pacientes (12%) en el grupo de placebo y en trece pacientes (6%) en el grupo del COMPUESTO A. No hubo casos de Torsades de Pointes asociado al fármaco. Una alteración transitoria en el gusto fue el efecto secundario no cardíaco más común en el grupo del COMPUESTO A, produciéndose en sesenta y seis pacientes (30%), frente a un paciente (0,9%) en el grupo de placebo.

20

25 Este estudio demostró que la administración del COMPUESTO A, al proporcionar una rápida y alta velocidad de conversión de la fibrilación auricular a ritmo sinusal, es un procedimiento seguro y eficaz de tratamiento para la fibrilación auricular de reciente aparición.

Ejemplo 4: Un ejemplo que muestra el efecto de la edad, el sexo y los medicamentos de control de la frecuencia cardíaca anteriores en el tratamiento de la fibrilación auricular de reciente aparición en seres humanos con el COMPUESTO A.

30 Este experimento se diseñó para evaluar el efecto de la edad, el sexo y el uso de medicamentos de control de la frecuencia cardíaca en la conversión de la fibrilación auricular (FA) a ritmo sinusal (RS) usando un compuesto de la invención.

35 Los pacientes (pts) se bloquearon aleatoriamente en un estudio controlado de doble ciego en una proporción 2:1 para recibir el COMPUESTO A o el placebo, se estratificaron por duración de la FA (3 h-7 días; 8-45 días). Se infundió el COMPUESTO A (3 mg/kg), o un placebo de aspecto similar, durante 10 min seguido de una segunda infusión si la FA no había terminado (2 mg/kg o placebo). La proporción de pts con una duración de FA de 3h-7 días que tuvo una conversión inducida por tratamiento a RS dentro de 90 min fue el criterio de valoración principal. Se usó la regresión logística para examinar el efecto de la edad (<65 frente a ≥65), el sexto y un uso previo de medicamentos de control de la frecuencia cardíaca (beta bloqueadores, antagonistas de calcio, digoxina).

40 En general, se asignaron al azar 220 pts en el grupo de criterio de valoración principal: 145 recibieron el COMPUESTO A y 75 recibieron el placebo. Más pacientes se convirtieron a RS (52% frente al 4%) tras el tratamiento con el COMPUESTO A que en el grupo de placebo (p<0,0001). Se formaron subgrupos por edad, sexo y el uso previo de fármacos de control de la frecuencia cardíaca:

Tabla 18: Número de Pacientes Convertidos a Ritmo Sinusal

Número de Pts (%) Convertidos a Ritmo Sinusal: Subconjunto con Duración de la FA de 3 h-7 días (n = 220)				
Grupo de Tratamiento	Placebo		COMPUESTO A	
	Convertidos	n	Convertidos	n
<65	2 (4%)	49	49 (56%)	88
≥65	1 (4%)	26	26 (46%)	57
Hombres	2 (4%)	48	53 (52%)	102
Mujeres	1 (4%)	27	22 (51%)	43
Fármacos de Control de la Frecuencia Cardíaca Previos	3 (5%)	67	56 (51%)	109
Sin Fármacos de Control de la Frecuencia Cardíaca Previos	0 (0%)	8	19 (53%)	36

La conversión a RS fue similar estadística y clínicamente en base a la edad, el sexo, y el uso de medicamentos de control de la frecuencia cardíaca. Además, no se observó ningún efecto de estos parámetros sobre la conversión en todo el grupo de estudio con una duración de FA de 3 h-45 días. El tiempo medio para la conversión con el COMPUESTO A fue de 11 minutos en el grupo de 3 h-7 días (n = 75). En general, se produjeron acontecimientos adversos graves en 21 pts (18%) de placebo y 29 pts (13%) de COMPUESTO A 30 días después de la administración del fármaco. No se registró ningún caso de Torsades de Pointes asociado a fármacos.

El COMPUESTO A es un agente seguro y eficaz para la conversión de la FA de reciente aparición a RS. Parece producir resultados similares en subgrupos en base a la edad, el sexo y el uso previo de medicamentos de control de la frecuencia cardíaca.

Ejemplo 6: Ensayo de Conversión de Arritmia Auricular I

Este estudio se realizó para evaluar la eficacia y la seguridad del COMPUESTO A en la conversión de la fibrilación auricular a ritmo sinusal en seres humanos. El estudio fue un estudio aleatorio de doble ciego controlado por placebo de Fase III.

Los pacientes se asignaron al azar en una relación 2:1 (COMPUESTO A:placebo) y se estratificaron por la duración de la fibrilación auricular. Todo el grupo de pacientes (pts) tuvo una duración de fibrilación auricular de 3 horas a 45 días. Un subgrupo tuvo una duración de fibrilación auricular de 3 horas a 7 días. Otro subgrupo tuvo una duración de fibrilación auricular de 8 días a 45 días.

El criterio de valoración principal del estudio fue la proporción de pacientes con una duración de la fibrilación auricular de 3 horas a 7 días que tuvieron una conversión inducida por tratamiento de la fibrilación auricular a ritmo sinusal dentro de 90 minutos. Los criterios de valoración secundarios incluyen el tiempo para la conversión de la fibrilación auricular a ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular de 3 horas a 7 días y la proporción de pacientes con terminación de la fibrilación auricular dentro de 90 minutos en el subgrupo de pacientes con 8 días a 45 días de duración de la fibrilación auricular y en todo el grupo de pacientes con 3 horas a 45 días de duración de la fibrilación auricular.

La dosificación fue como se indica a continuación: Se administró placebo o 3,0 mg/kg del COMPUESTO A por infusión durante un periodo de 10 minutos seguido de un periodo de observación de 15 minutos. Si la fibrilación auricular no había terminado, se administró placebo o 2,0 mg/kg del COMPUESTO A por infusión durante un periodo de 10 minutos.

La población de pacientes fue aleatoria (n = 356). 20 pacientes no recibieron el fármaco. Hubo 220 pacientes en el subgrupo que tuvieron fibrilación auricular de 3 horas a 7 días. De estos 220 pacientes, 75 recibieron el placebo y 145 recibieron el COMPUESTO A. Hubo 116 pacientes en el subgrupo que tuvieron fibrilación auricular de 8 días a 45 días. De estos 116 pacientes, 40 recibieron el placebo y 76 recibieron el COMPUESTO A.

La tendencia demográfica de toda la población de pacientes fue como se indica a continuación:

		Placebo n = 115	COMPUESTO A n = 221	TOTAL n = 336
Sexo	Varón	75 (65%)	159 (72%)	234 (70%)
Edad	Media	61,5	62,3	62,0
Raza	Caucásica	113 (98%)	212 (96%)	325 (97%)

La tendencia demográfica del subgrupo de pacientes que tuvo fibrilación auricular de 3 horas a 7 días fue como se indica a continuación:

		Placebo n = 75	COMPUESTO A n = 145
Sexo:	Varón	48 (64%)	102 (70%)
Edad:	Media ± DE	60 ± 12	60 ± 14
Raza:	Caucásica	73 (97%)	138 (95%)
Terapia Concomitante:	Beta Bloqueadores	72%	64%
	Bloqueadores del Canal de Ca	19%	8%*
	AAD Clase I	7%	6%
	AAD Clase III	4%	5%
	Digoxina	30%	24%
*p>0,05			

- 5 La tendencia demográfica de la población de pacientes que recibió el placebo y la población de pacientes que recibió el COMPUESTO A con respecto a la duración media de la fibrilación auricular fue como se indica a continuación:

Grupo de Fibrilación Auricular	Placebo	COMPUESTO A	TOTAL
3 h - 7 días (n = 220)	28 horas	28 horas	28 horas
8 días - 45 días (n = 116)	19 días	26 días	25 días
3 h - 45 días (n = 336)	42 horas	59 horas	

Resultados:

- 10 Para los participantes que recibieron el COMPUESTO A en el subgrupo de corta duración (fibrilación auricular de 3 h-7 días), el tiempo medio de conversión fue de 11 minutos. Para los participantes que recibieron el COMPUESTO A en todo el grupo (fibrilación auricular de 3 h-45 días), el tiempo medio de conversión fue de 11,5 minutos. El 76% de los participantes que recibieron el COMPUESTO A se convirtieron después de la primera dosificación tanto en el subgrupo de corta duración como en todo el grupo.
- 15 En el grupo de participantes del COMPUESTO A, un paciente tuvo una recaída en la fibrilación auricular en las primeras 24 horas después de la dosificación. Se intentó la cardioconversión por otros medios en pacientes que no respondieron tanto en el grupo de placebo como en el grupo del COMPUESTO A como se indica a continuación:

	Placebo n = 115	COMPUESTO A n = 221	TOTAL n = 336
Se intentó una cardioconversión eléctrica	81 (70%)	96 (43%)	117 (53%)
Conversión con éxito	74 (91%)	82 (85%)	156 (88%)

- 20 Los resultados de los ritmos ventriculares durante el periodo de 24 horas después de la dosificación (usando un monitor holter) son como se indica a continuación:

	Grupo de Tratamiento		
	Placebo n = 115	COMPUESTO A n = 221	TOTAL n = 336
Ritmo Ventricular >= 5 latidos, independientemente del ritmo			
Total	6 (5,2%)	5 (2,3%)	11 (3,3%)
Torsades de Pointes	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Taquicardia ventricular sostenida polimórfica	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Taquicardia ventricular no sostenida polimórfica	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Taquicardia ventricular sostenida monomórfica	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Taquicardia ventricular no sostenida monomórfica	5 (4,3%)	2 (0,9%)	7 (2,1%)
Condición aberrante no sostenida polimórfica	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Condición aberrante no sostenida monomórfica	0 (0,0%)	3 (1,4%)	3 (0,9%)
Ritmo de escape ventricular	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)

El porcentaje de conversión de la fibrilación auricular a ritmo sinusal en pacientes en el subgrupo de 3 horas a 7 días se muestra en la figura 3.

- 5 El porcentaje de pacientes que se convirtieron a ritmo sinusal en 90 minutos en función del tiempo en el subgrupo de 3 horas a 7 días se muestra en la figura 4.

El porcentaje de pacientes con una duración de la fibrilación auricular en toda la población (fibrilación auricular de 3 horas a 45 días) y en el subgrupo de 8 días a 45 días cuya fibrilación auricular terminó en 90 minutos se muestra en la figura 5, en la que $p < 0,0001$ y $p = 0,092$, respectivamente. La mejora de los síntomas de la fibrilación auricular 90 minutos después de la dosificación en el subgrupo de pacientes que tenían fibrilación auricular de 3 horas a 45 días se muestra en la figura 6.

- 10

La frecuencia cardiaca de los pacientes en todo el grupo ($n = 336$) tras la dosificación se muestra en la figura 7.

El efecto del tratamiento en los intervalos QRS y QTc en función del tiempo después de la primera dosificación en todos los pacientes (excluyendo aquellos con marcapasos) se muestra en la figura 8.

- 15 Efectos Adversos:

La incidencia de los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento más comunes ($\geq 5\%$) durante el periodo de 24 horas tras la dosificación fue como se indica a continuación:

Clase de Órgano del Sistema	Término Preferido	Grupo de Tratamiento		
		Placebo n = 115	COMPUESTO A n = 221	TOTAL n = 336
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular	8 (7%)	8 (4%)	16 (5%)
Trastornos del sistema nervioso	Dysgeusia	1 (1%)	66 (30%)	67 (20%)
	Parestesia	0 (0%)	24 (11%)	24 (7%)
Trastornos GI	Nauseas	1 (1%)	20 (9%)	21 (6%)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	1 (1%)	11 (5%)	12 (4%)
	Estornudos	0 (0%)	36 (16%)	36 (11%)
Trastornos cutáneos y subcutáneos	Prurito	0 (0%)	13 (6%)	13 (4%)
Trastornos vasculares	Hipotensión	4 (4%)	14 (6%)	18 (5%)

En toda la población de pacientes (fibrilación auricular de 3 h a 45 días) la incidencia de acontecimientos adversos graves durante el periodo de seguimiento de 30 días después de la dosificación ($\geq 1\%$) fue como se indica a continuación:

Clase de Órgano del Sistema	Grupo de Tratamiento		
	Placebo n = 115	COMPUESTO A n = 221	TOTAL n = 336
Total	21 (18,3%)	29 (13,1%)	50 (14,9%)
Trastornos cardiacos	17 (14,8%)	22 (10,0%)	39 (11,6%)
Infecciones y Plagas	0 (0,0%)	3 (1,4%)	3 (0,9%)
Trastornos del sistema nervioso	2 (1,7%)	0 (0,0%)	2 (0,6%)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	0 (0,0%)	4 (1,8%)	4 (1,2%)
Trastornos vasculares	1 (0,9%)	3 (1,4%)	4 (1,2%)

5 Niveles en Plasma:

Se obtuvieron los niveles en plasma, cuando fue posible, para los pacientes en diversos intervalos de tiempo tras la infusión inicial. Los intervalos de tiempo fueron 10 minutos (es decir, inmediatamente después de la infusión inicial), 35 minutos (es decir, inmediatamente después de la segunda infusión, cuando corresponda), 50 minutos, 90 minutos y 24 horas. La siguiente Tabla 24 muestra los datos de concentración de plasma medidos para los 150 pacientes que recibieron ambas infusiones del COMPUESTO A. Los datos mostrados son la concentración en plasma que se determinó en el intervalo de 10 minutos junto con la concentración en plasma máxima medida en cualquier intervalo (N representa el número de pacientes en los que se basaron en última instancia los datos).

10

Tabla 19: Datos del nivel de plasma para pacientes que recibieron ambas infusiones del COMPUESTO A

	Concentración en Plasma de COMPUESTO A a 10 min (ng/mL)	Concentración en Plasma Máxima de COMPUESTO A (ng/mL)
N	143	148
Media	3907	4662
Desv. Est.	1830	1543
Media	4070	4855
Mínimo	0	1430
Máximo	9330	9330

15 La siguiente Tabla 25 muestra los datos de concentración de plasma medidos para los 71 pacientes que recibieron únicamente una primera infusión del Compuesto A. Los datos mostrados son la concentración en plasma que se determinó en el intervalo de 10 minutos junto con la concentración de plasma máxima medida en cualquier intervalo (N representa el número de pacientes en los que se basaron en última instancia los datos).

20

Tabla 20: Datos del nivel de plasma para pacientes que recibieron únicamente una primera infusión del COMPUESTO A

	Concentración en Plasma de COMPUESTO A a 10 min (ng/mL)	Concentración en Plasma Máxima de COMPUESTO A (ng/mL)
N	62	68
Media	4275	4466

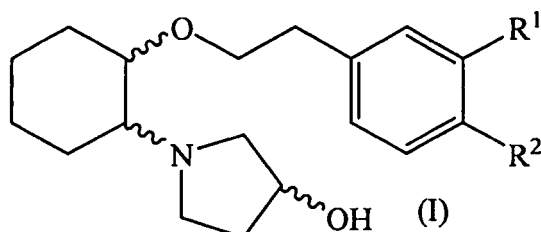
(continuación)

	Concentración en Plasma de COMPUESTO A a 10 min (ng/mL)	Concentración en Plasma Máxima de COMPUESTO A (ng/mL)
Desv. Est.	2064	2565
Media	4075	4075
Mínimo	0	7
Máximo	11600	11600

5 Este estudio demostró que el COMPUESTO A es seguro y eficaz para la conversión de la fibrilación auricular de reciente aparición a ritmo sinusal, que el COMPUESTO A demuestra una rápida aparición de acción y que el tratamiento con el COMPUESTO A no afectó a una cardioconversión eléctrica posterior.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto modulador del canal iónico en un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que el compuesto modulador del canal iónico es un compuesto de fórmula (I):



5
incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados del mismo y mezclas de los mismos, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo y alcoxi C₁-C₆; para uso en el tratamiento de la fibrilación auricular aguda; en la que el compuesto de fórmula (I) se administra de acuerdo con un régimen de dosificación que comprende las siguientes etapas secuenciales:

- 15
- a) administrar por vía intravenosa durante un primer periodo de tiempo una primera cantidad de dosis de entre aproximadamente 3,0 mg/kg y aproximadamente 5,0 mg/kg del compuesto de fórmula (I) al ser humano;
 - b) determinar después de un segundo periodo de tiempo si la fibrilación auricular aguda ha terminado en el ser humano;
 - c) si la fibrilación auricular aguda no ha terminado en el ser humano después del segundo periodo de tiempo, administrar por vía intravenosa durante un tercer periodo de tiempo una segunda cantidad de dosis de entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 2,0 mg/kg del compuesto de fórmula (I) al ser humano; y
 - d) repetir opcionalmente la etapa b) y c) hasta que la fibrilación auricular aguda haya terminado.

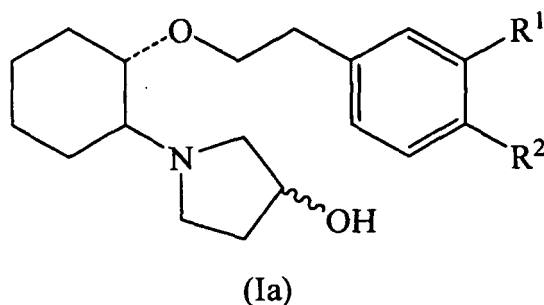
20 2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de dosificación del compuesto de fórmula (I) en la etapa a) es aproximadamente 3,0 mg/kg y la cantidad de dosificación del compuesto en la etapa c) es aproximadamente 2,0 mg/kg.

25 3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el primer periodo de tiempo es entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 minutos, el segundo periodo de tiempo es entre 0 y aproximadamente 15 minutos, y el tercer periodo de tiempo es entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 minutos.

4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el primer periodo de tiempo es aproximadamente 10 minutos, el segundo periodo de tiempo es 15 minutos y el tercer periodo de tiempo es aproximadamente 10 minutos.

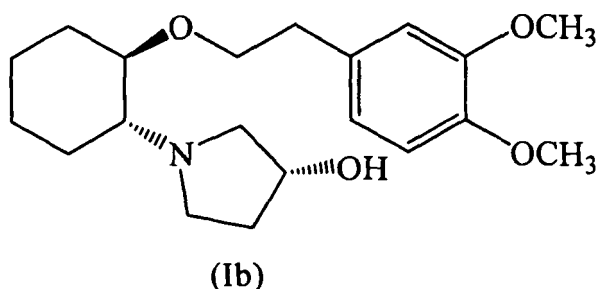
30 5. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la primera, segunda y cualquier cantidad de dosis posterior se administran todas por vía intravenosa.

6. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



35 incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados del mismo y mezclas de los mismos, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo y alcoxi C₁-C₆.

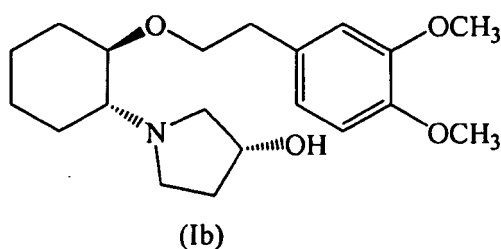
7. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib):



o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 8. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el compuesto de fórmula (I) es la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib).

9. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto modulador del canal iónico de fórmula (I) es la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib):



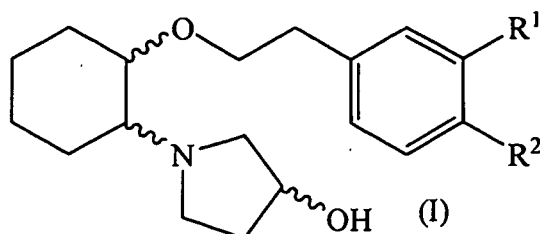
10 en la que la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib) se administra de acuerdo con un régimen de dosificación que comprende las siguientes etapas secuenciales:

a) administrar por vía intravenosa durante un primer periodo de tiempo de aproximadamente 10 minutos una primera cantidad de dosis de aproximadamente 3,0 mg/kg de la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib) al ser humano;

15 b) determinar después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 15 minutos si la fibrilación auricular aguda ha terminado; y

c) si la fibrilación auricular aguda no ha terminado en el ser humano después del segundo periodo de tiempo, administrar durante un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 10 minutos una segunda cantidad de dosis de aproximadamente 2,0 mg/kg de la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib) al ser humano.

20 10. Composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto modulador del canal iónico en un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que el compuesto modulador del canal iónico es un compuesto de fórmula (I):

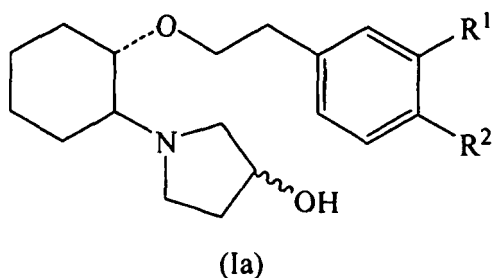


25 incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados del mismo y mezclas de los mismos, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

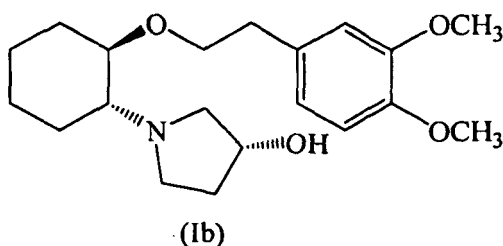
en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo y alcoxi C₁-C₆; para uso en el tratamiento de la fibrilación auricular aguda;

en la que el compuesto de fórmula (I) se administra de acuerdo con un régimen de dosificación que comprende las siguientes etapas secuenciales:

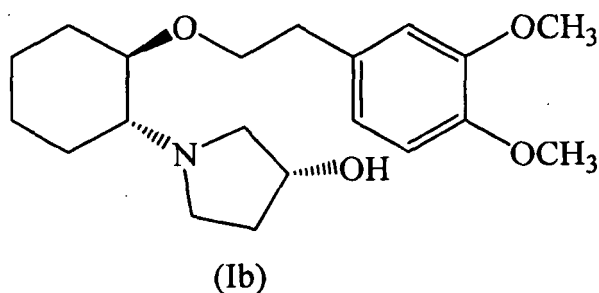
- 5 a) administrar por vía intravenosa durante un primer periodo de tiempo una primera cantidad de dosis de entre aproximadamente 3,0 mg/kg y aproximadamente 5,0 mg/kg del compuesto de fórmula (I) al ser humano;
 b) administrar por vía intravenosa durante un segundo periodo de tiempo una segunda cantidad de dosis de entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 2,0 mg/kg o entre aproximadamente 1,0 mg/kg/h y aproximadamente 2,0 mg/kg/h del compuesto de fórmula (I) al ser humano; y
 c) repetir opcionalmente la etapa b) hasta que la fibrilación auricular aguda haya terminado.
11. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la cantidad de dosificación del compuesto de fórmula (I) en la etapa a) es aproximadamente 4,0 mg/kg y la cantidad de dosificación del compuesto en la etapa b) es aproximadamente 0,5 mg/kg o aproximadamente 1 mg/kg/h.
- 10 12. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el primer periodo de tiempo es entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 minutos y el segundo periodo de tiempo es entre aproximadamente 5 y aproximadamente 40 minutos.
13. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el primer periodo de tiempo es aproximadamente 10 minutos y el segundo periodo de tiempo es aproximadamente 35 minutos.
- 15 14. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la primera, segunda y cualquier cantidad de dosis posterior se administran todas por vía intravenosa.
15. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-14, en la que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



- 20 incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados del mismo y mezclas de los mismos, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo y alcoxi C₁-C₆.
16. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-15, en la que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib):

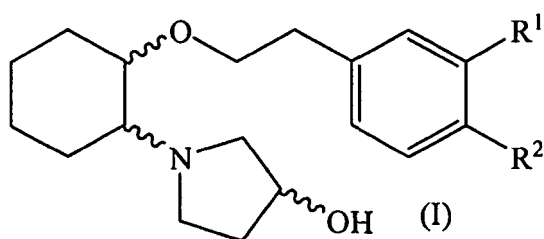


- 25 o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
17. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en la que el compuesto de fórmula (I) es la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib).
- 30 18. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el compuesto modulador del canal iónico de fórmula (I) es la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib):



en la que la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib) se administra de acuerdo con un régimen de dosificación que comprende las siguientes etapas secuenciales:

- 5 a) administrar por vía intravenosa durante un periodo de tiempo de aproximadamente 10 minutos una primera cantidad de dosis de aproximadamente 4,0 mg/kg de la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib) al ser humano;
- b) administrar por vía intravenosa durante un periodo de tiempo de aproximadamente 35 minutos una segunda cantidad de dosis de aproximadamente 0,5 mg/kg o aproximadamente 1 mg/kg/h de la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib) al ser humano.
- 10 19. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en la que la cantidad de dosis total del compuesto modulador del canal iónico administrada al ser humano produce en el plasma sanguíneo del ser humano una concentración máxima superior a aproximadamente 0,1 $\mu\text{g/ml}$ del compuesto modulador del canal iónico.
- 15 20. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en la que la concentración máxima es entre aproximadamente 0,3 $\mu\text{g/ml}$ y aproximadamente 20 $\mu\text{g/ml}$.
21. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en la que la concentración máxima es menor de aproximadamente 12 $\mu\text{g/ml}$.
22. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en la que la concentración máxima es aproximadamente 4 $\mu\text{g/ml}$.
- 20 23. Uso de un compuesto modulador del canal iónico para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la fibrilación auricular aguda en un ser humano, en el que el compuesto modulador del canal iónico es un compuesto de fórmula (I):



- 25 incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados del mismo y mezclas de los mismos, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 ; y en el que el medicamento se formula para administrarse al ser humano de acuerdo con un régimen de dosificación que comprende las siguientes etapas secuenciales:

- 30 a) administrar por vía intravenosa durante un primer periodo de tiempo una primera cantidad de dosis de entre aproximadamente 3,0 mg/kg y aproximadamente 5,0 mg/kg del medicamento;
- b) determinar después de un segundo periodo de tiempo si la fibrilación auricular aguda ha terminado en el ser humano;
- c) si la fibrilación auricular aguda no ha terminado en el ser humano después del segundo periodo de tiempo, administrar por vía intravenosa durante un tercer periodo de tiempo una segunda cantidad de dosis de entre
- 35 d) repetir opcionalmente la etapa b) y c) hasta que la fibrilación auricular aguda haya terminado.

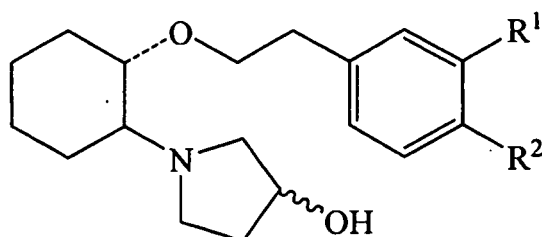
24. El uso de la reivindicación 23, en el que la cantidad de dosis del medicamento en la etapa a) es aproximadamente 3,0 mg/kg y la cantidad de dosis del medicamento en la etapa c) es aproximadamente 2,0 mg/kg.

25. El uso de la reivindicación 23, en el que el primer periodo de tiempo es entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 minutos, el segundo periodo de tiempo es entre 0 y aproximadamente 15 minutos, y el tercer periodo de tiempo es entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 minutos.

26. El uso de la reivindicación 23, en el que el primer periodo de tiempo es aproximadamente 10 minutos, el segundo periodo de tiempo es 15 minutos y el tercer periodo de tiempo es aproximadamente 10 minutos.

27. El uso de la reivindicación 23, en el que la primera, segunda y cualquier cantidad de dosis posterior se administran todas por vía intravenosa.

28. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 23-27, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):

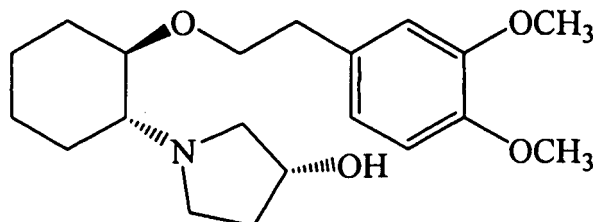


(Ia)

incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados del mismo y mezclas de los mismos, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo y alcoxi C₁-C₆.

29. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 23-28, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib):

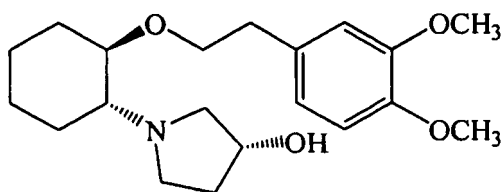


(Ib)

o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. El uso de la reivindicación 29, en el que el compuesto de fórmula (I) es la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib).

31. El uso de la reivindicación 23, en el que el compuesto modulador del canal iónico de fórmula (I) es la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib):

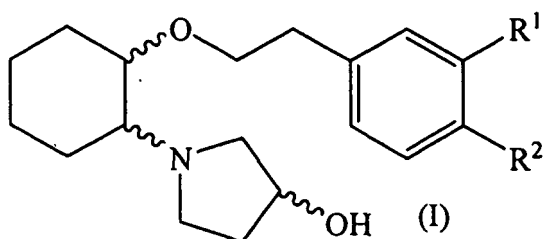


(Ib)

y en el que el medicamento se formula para administrarse al ser humano de acuerdo con un régimen de dosificación que comprende las siguientes etapas secuenciales:

- 5 a) administrar por vía intravenosa durante un primer periodo de tiempo de aproximadamente 10 minutos una primera cantidad de dosis de aproximadamente 3,0 mg/kg del medicamento;
 b) determinar después de un segundo periodo de tiempo de aproximadamente 15 minutos si la fibrilación auricular aguda ha terminado; y
 c) si la fibrilación auricular aguda no ha terminado en el ser humano después del segundo periodo de tiempo, administrar durante un tercer periodo de tiempo de aproximadamente 10 minutos una segunda cantidad de dosis de aproximadamente 2,0 mg/kg del medicamento.

10 32. Uso de un compuesto modulador del canal iónico para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la fibrilación auricular aguda en un ser humano, en el que el compuesto modulador del canal iónico es un compuesto de fórmula (I):



15 incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados del mismo y mezclas de los mismos, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo y alcoxi C₁-C₆; y en el que el medicamento se formula para administrarse de acuerdo con un régimen de dosificación que comprende las siguientes etapas secuenciales:

- 20 a) administrar por vía intravenosa durante un primer periodo de tiempo una primera cantidad de dosis de entre aproximadamente 3,0 mg/kg y aproximadamente 5,0 mg/kg del medicamento al ser humano;
 b) administrar por vía intravenosa durante un segundo periodo de tiempo una segunda cantidad de dosis de entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 2,0 mg/kg o entre aproximadamente 1,0 mg/kg/h y aproximadamente 2,0 mg/kg/h del medicamento al ser humano; y
 c) repetir opcionalmente la etapa b) hasta que la fibrilación auricular aguda haya terminado.

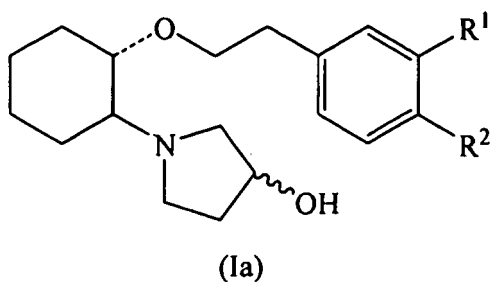
25 33. El uso de la reivindicación 32, en el que la cantidad de dosis del medicamento en la etapa a) es aproximadamente 4,0 mg/kg y la cantidad de dosis del medicamento en la etapa b) es aproximadamente 0,5 mg/kg o aproximadamente 1 mg/kg/h.

30 34. El uso de la reivindicación 32, en el que el primer periodo de tiempo es entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 minutos y el segundo periodo de tiempo es entre aproximadamente 5 y aproximadamente 40 minutos.

35. El uso de la reivindicación 32, en el que el primer periodo de tiempo es aproximadamente 10 minutos y el segundo periodo de tiempo es aproximadamente 35 minutos.

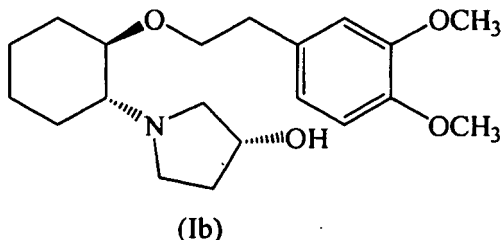
36. El uso de la reivindicación 32, en el que la primera, segunda y cualquier cantidad de dosis posterior se administran todas por vía intravenosa.

35 37. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 32-36, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



incluyendo isómeros enantioméricos, diastereoméricos y geométricos aislados del mismo y mezclas de los mismos, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo y alcoxi C₁-C₆.

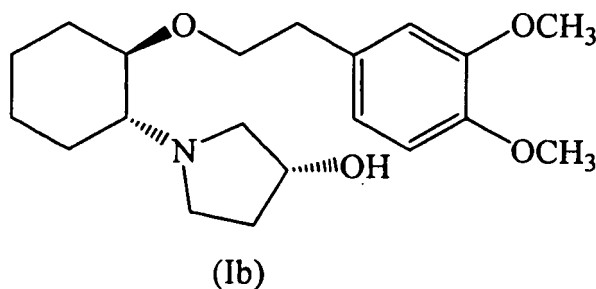
- 5 38. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 32-37, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib):



o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

39. El uso de la reivindicación 38, en el que el compuesto de fórmula (I) es la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib).

- 10 40. El uso de la reivindicación 32, en el que el compuesto modulador del canal iónico de fórmula (I) es la sal clorhidrato del compuesto de fórmula (Ib):



en el que el medicamento se administra de acuerdo con un régimen de dosificación que comprende las siguientes etapas secuenciales:

- 15 a) administrar por vía intravenosa durante un periodo de tiempo de aproximadamente 10 minutos una primera cantidad de dosis de aproximadamente 4,0 mg/kg del medicamento al ser humano;
 b) administrar por vía intravenosa durante un periodo de tiempo de aproximadamente 35 minutos una segunda cantidad de dosis de aproximadamente 0,5 mg/kg o aproximadamente 1 mg/kg/h de la sal clorhidrato del medicamento al ser humano.
- 20 41. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 23-40, en el que la cantidad de dosis total del medicamento produce en el plasma sanguíneo del ser humano una concentración máxima superior a aproximadamente 0,1 µg/ml del medicamento.
42. El uso de la reivindicación 41, en el que la concentración máxima es entre aproximadamente 0,3 µg/ml y aproximadamente 20 µg/ml.
- 25 43. El uso de la reivindicación 42, en el que la concentración máxima es menor de aproximadamente 12 µg/ml.
44. El uso de la reivindicación 42, en el que la concentración máxima es aproximadamente 4 µg/ml.

FIGURA 1

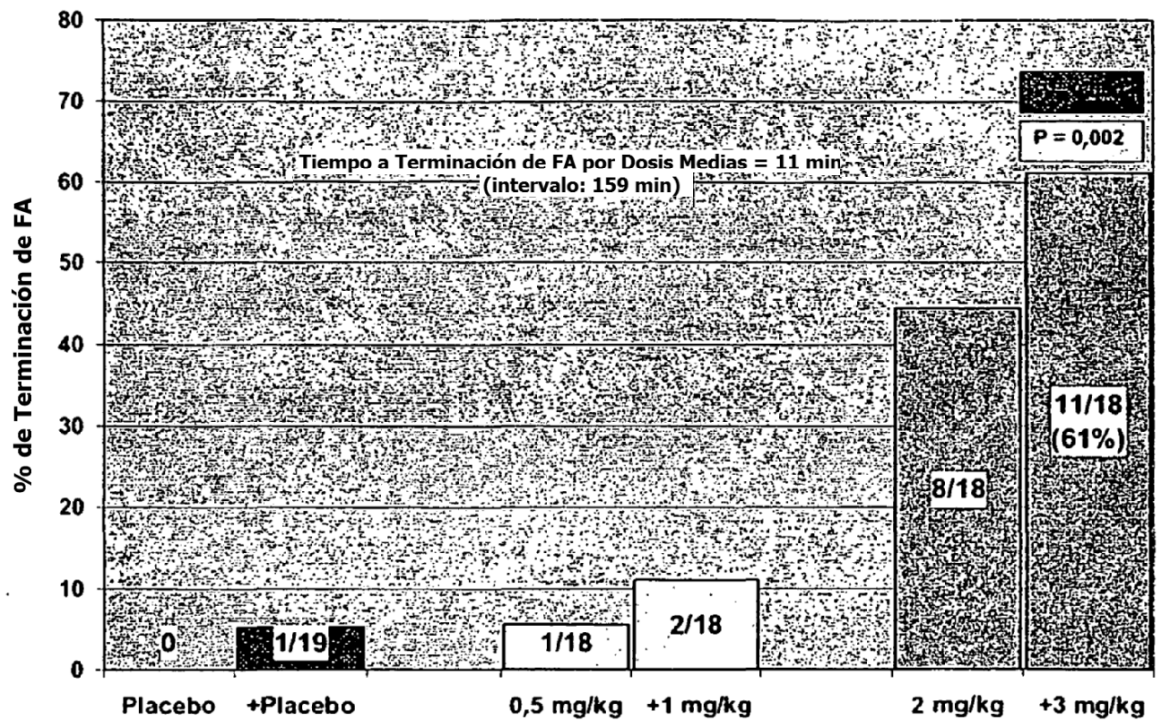


FIGURA 2

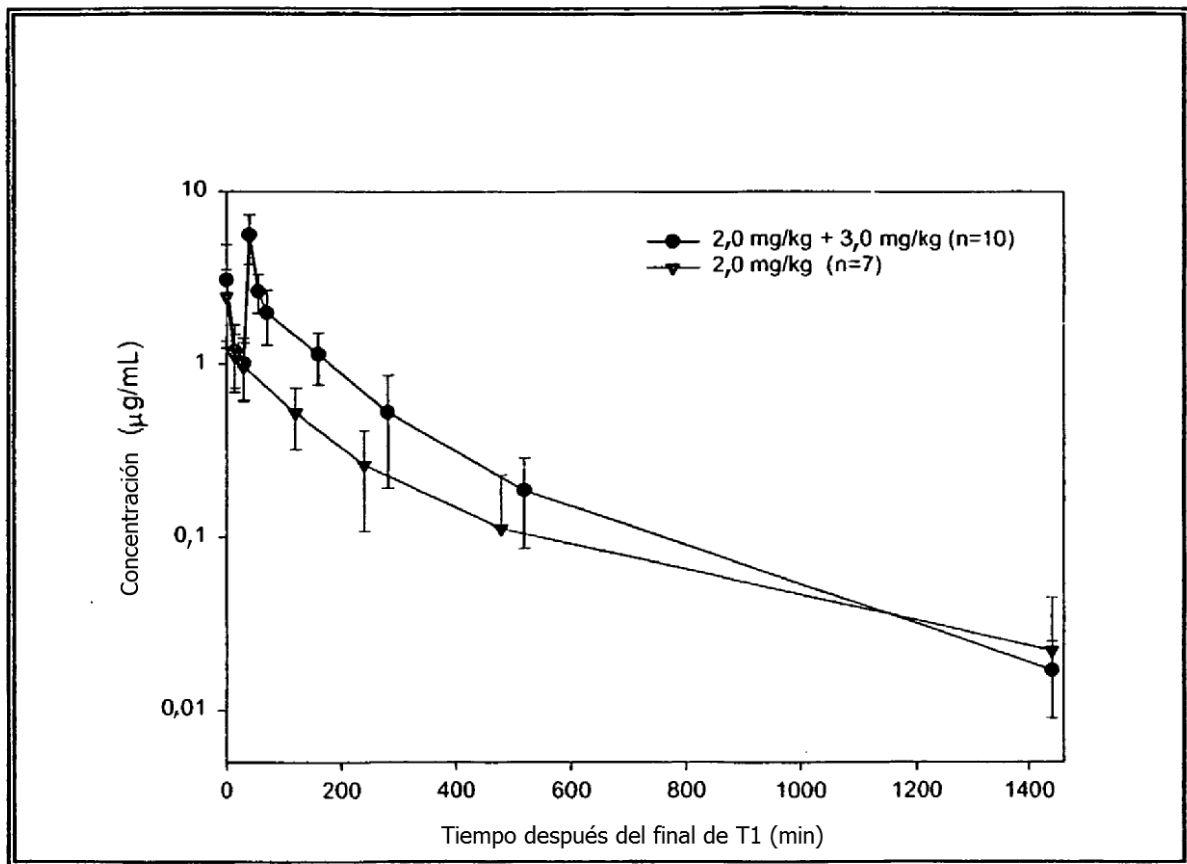
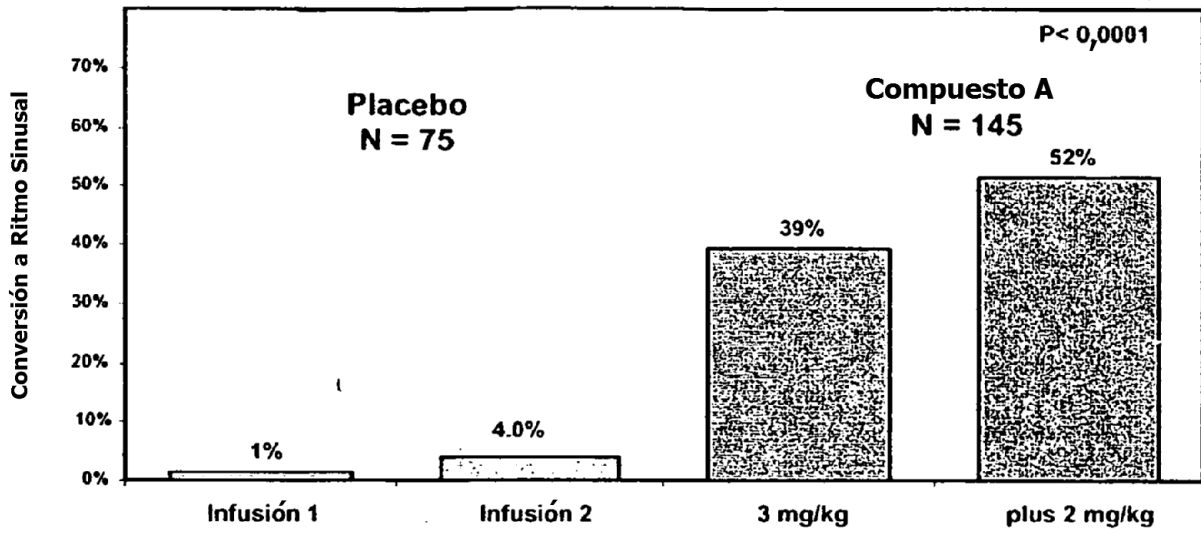


FIGURA 3



*Tiempo medio para la conversión de 11 minutos

FIGURA 4

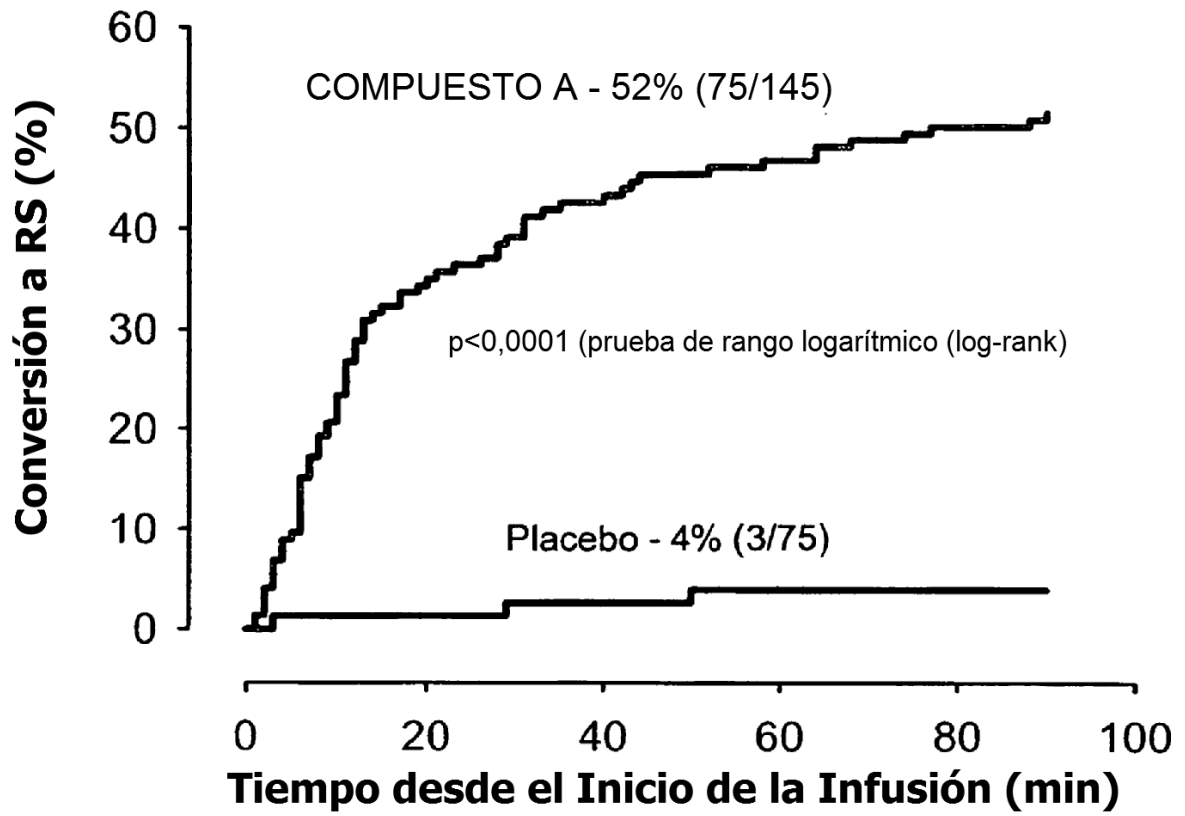


FIGURA 5

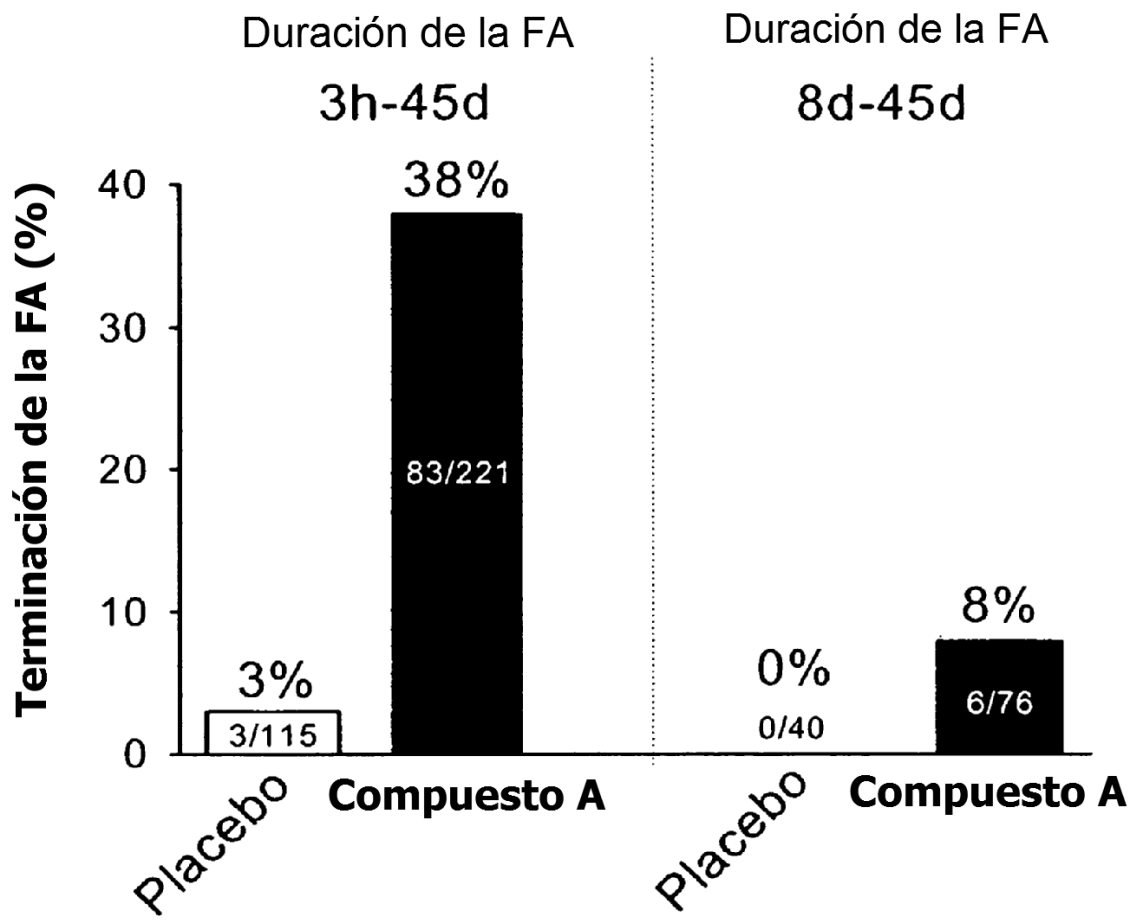
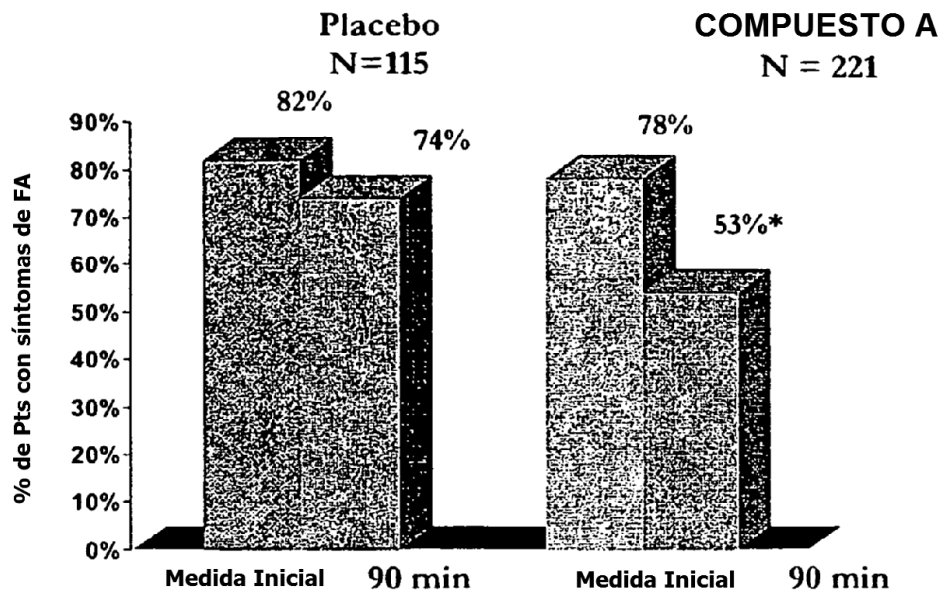


FIGURA 6



*Síntomas reducidos: dificultad respiratoria, palpitaciones, opresión o dolor en el pecho, mareos, latido cardíaco rápido, pulso irregular, dolor de cabeza

FIGURA 7

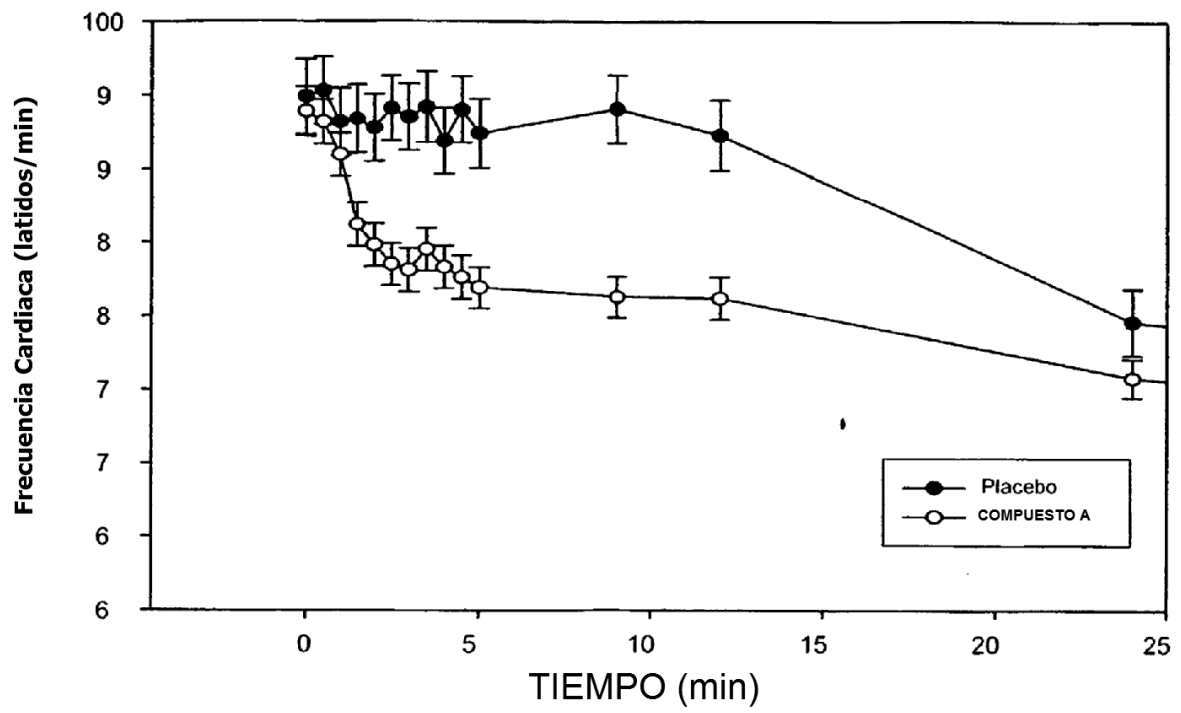


FIGURA 8

