

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 123**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 31/402 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2010** **E 10832056 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016** **EP 2501380**

54 Título: **Infusión lenta de sulcardina y sus sales**

30 Prioridad:

17.11.2009 US 261927 P

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

06.05.2016

73 Titular/es:

HUYA BIOSCIENCE INTERNATIONAL LLC
(50.0%)

12531 High Bluff Drive, Suite 138
San Diego, CA 92130, US y
SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA,
CHINESE ACADEMY OF SCIENCES (50.0%)

72 Inventor/es:

ELLIOTT, GARY T.;
WANG, YIPING y
BAI, DONGLU

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 569 123 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

Infusión lenta de sulcardina y sus sales

Referencias cruzadas a solicitudes de patente relacionadas

5 Esta solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud provisional estadounidense número 61/261.927, presentada el 17 de noviembre de 2009, cuyo contenido completo se incorpora al presente documento como referencia.

Campo de la invención

Esta invención se refiere a composiciones que comprenden 4-metoxi-N-(3,5-bis-(1-pirrolidinil)-4-hidroxibencil)-bencenosulfonamida (sulcardina) y sales farmacéuticamente aceptables de sulcardina, en el contexto del tratamiento de arritmias cardíacas.

10 Antecedentes de la invención

A lo largo de esta divulgación, se hace referencia a diversas publicaciones, patentes y memorias descriptivas de patentes publicadas mediante una cita identificativa.

15 La arritmia cardíaca, también conocida como “disritmia,” es una denominación para un grupo de estados que se caracterizan por actividad eléctrica anómala en el corazón. Los ejemplos de arritmias incluyen extrasístole ventricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y taquiarritmia supraventricular tal como fibrilación auricular. A modo de ejemplo, la fibrilación auricular (FA) es una taquiarritmia supraventricular que se caracteriza por activación auricular descoordinada con consiguiente deterioro de la función mecánica auricular. La FA persistente y/o crónica está asociada con riesgo aumentado de acontecimientos tromboembólicos incluyendo IM y accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca. Las teorías del mecanismo de FA implican dos procesos principales: 20 aumento del automatismo en uno o varios focos de despolarización rápida y reentrada que implica uno o más circuitos.

La FA es la arritmia más común que requiere atención médica, con una prevalencia de casi el 1% en la población adulta de EE. UU. (para 2020 se prevén 9 millones basándose en los 6 millones en EE. UU. en 2006). Su 25 prevalencia aumenta con la edad, de manera que el 8% de las personas >80 años de edad tienen FA. Como los datos demográficos estadounidenses y europeos tienden hacia una población de mayor edad, la FA se convertirá en una enfermedad cardiovascular incluso más prevalente. Se producen episodios recurrentes de FA en pacientes con un promedio del 50%/año. Por consiguiente, la FA es una importante carga para el sistema sanitario, con un coste promedio en los Estados Unidos de 3600\$ por caso por año.

30 La FA está asociada con síntomas que afectan adversamente a la calidad de vida incluyendo, por ejemplo, dificultad para respirar, molestia o dolor en el tórax e intolerancia al ejercicio. Cuanto más tiempo permanezca el paciente en FA mayor es el riesgo de formación de trombos en las aurículas y por tanto mayor es el riesgo de accidente cerebrovascular tromboembólico, y por tanto mayor es la necesidad de terapia anticoagulante crónica. Se cree que un gran porcentaje de todos los casos de accidente cerebrovascular en los EE. UU. se derivan de FA persistente o crónica. Otros acontecimientos cardíacos graves que se producen con incidencia significativamente superior en 35 pacientes con FA incluyen insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio (IM).

El tratamiento de la FA gira en torno a la cardioversión y el uso de anticoagulantes en casos persistentes y crónicos. La cardioversión de pacientes con FA sintomática aguda o FA paroxística puede lograrse por medio del uso de fármacos antiarrítmicos (FAA) o cardioversión eléctrica para restablecer el ritmo sinusal (RS). Alternativamente, el 40 médico puede elegir controlar simplemente la frecuencia usando fármacos que ralentizan la conducción en el nódulo AV y por tanto controlar la frecuencia de respuesta ventricular en pacientes con FA.

Existe actualmente una gran controversia respecto a si el control del ritmo es superior al control de la frecuencia de los pacientes, aunque la mayoría de los líderes de opinión preferirían que sus pacientes estuvieran en RS y no 45 tuvieran necesidad de anticoagulación. Los estudios que evalúan la incidencia de secuelas cardiovasculares (CV) graves o muerte con cualquiera de los enfoques en este momento no son concluyentes. La cardioversión mediante desfibrilación no es tarea fácil, requiriendo sedar a los pacientes primero bajo el cuidado de un anestesista y está asociada con una incidencia significativa de dolor muscular y quemaduras cutáneas. Los fármacos antiarrítmicos se clasifican en varias clases farmacológicas basándose en el mecanismo de sus acciones. Existen cinco clases reconocidas de FAA:

Clase I: Bloqueantes de los canales de Na

50 Clase II: Betabloqueantes

Clase III: Bloqueantes de los canales de K

Clase IV: Bloqueantes de los canales de Ca

Clase V: Varios (adenosina, digoxina, etc.)

Desgraciadamente, en este momento, el desarrollo de nuevos fármacos anti-FA no ha aumentado la popularidad de la cardioversión farmacológica debido a las bajas tasas de eficacia, los riesgos de torsades de pointes (TdeP) inducidas por fármacos, taquicardia ventricular u otras arritmias graves asociadas con los agentes disponibles actualmente. La cardioversión farmacológica es todavía menos eficaz que la cardioversión eléctrica y, por tanto, la desfibrilación sigue siendo el pilar del tratamiento de la fibrilación auricular aguda difícil de tratar.

La mayoría de los agentes comercializados, por ejemplo, propafenona, flecainida y ibutilida, conllevan el riesgo de inducir TdeP; por tanto, la mayoría de estos agentes no se recomiendan para su uso en pacientes que padecen cualquiera de y que tienen historia de cualquiera de cardiopatía isquémica, IM anterior y síndrome de QT prolongado. Varios de estos agentes, tales como sotalol, flecainida, propafenona y dronedarona, también presentan efectos negativos sobre la contractilidad del corazón, lo que les hace estar contraindicados para la insuficiencia cardíaca. El acontecimiento adverso grave más común es un efecto proarrítmico, que habitualmente está asociado con el bloqueo de los canales de potasio I_{Kr} codificados por el gen relacionado con éter-a-go-go humano (hERG), dando como resultado la prolongación del intervalo QT y potencialmente arritmia ventricular TdeP mortal. En particular, los bloqueantes de canales de Na que carecen de actividad inhibidora sobre I_{Kr} también pueden ser altamente proarrítmicos (flecainida) en asociación con su capacidad para aumentar la duración del potencial de acción, lo que conduce a sobrecarga de Ca de manera pronunciada e induce ritmos de reentrada.

Aunque agentes antiarrítmicos tales como los bloqueantes de canales de Na (clase I), bloqueantes de canales de Ca (clase IV) y betabloqueantes (clase II), y la digoxina y la adenosina (clase V) tienen todos ellos alguna propiedad anti-FA, se prefieren los agentes antiarrítmicos de clase III, que son todos inhibidores de los canales de K y, por reciente consenso de expertos médicos, bloqueantes de canales mixtos, para la indicación anti-FA debido a su ventaja de seguridad percibida y a su potencia en arritmia auricular. La FA aguda recurrente, la FA persistente y la FA paroxística conducen finalmente al desarrollo de FA crónica, existiendo remodelación eléctrica en el tejido auricular, una respuesta adaptativa en la que cambian las contribuciones relativas de diferentes canales iónicos expresados en la aurícula. Esta alteración en el tráfico de los canales se manifiesta por el acortamiento de la duración del potencial de acción (PA), con una contribución relativamente mayor de la corriente ultrarrápida de potasio I_{Kur} , la corriente de salida transitoria de potasio I_{to} y la corriente de potasio activada por acetilcolina muscarínica I_{KACh} , así como una influencia disminuida de la corriente de potasio de rectificación tardía, que tiene dos componentes: corriente de potasio (rápida [I_{Kr}] y lenta [I_{Ks}]) y la corriente de calcio. FA crónica no puede tratarse con intervención médica y mantener el RS en estos pacientes es muy difícil; lo que conduce a la afirmación de que FA engendra FA.

Los FAA disponibles actualmente que tienen como diana canales de potasio tienden a bloquear las corrientes repolarizantes de fase 3 de Tate, I_{Kr} y I_{Ks} , lo que puede hacerlos menos eficaces durante la FA porque la fase 3 se acorta por la FA, aunque esta hipótesis no se ha demostrado con certeza. Los FAA disponibles actualmente también tienen como diana los mismos canales iónicos en el ventrículo, lo que puede prolongar el intervalo QT, dando como resultado riesgo aumentado de TdeP. Los FAA con selectividad por los canales específicos auriculares (I_{Kur} , I_{to} , I_{KACh}), que son más activos tras la eléctrica remodelación de la FA, podrían proporcionar control del ritmo eficaz con riesgo proarrítmico ventricular mínimo, aunque sea notificado regulación por disminución de al menos uno de estos canales selectivos auriculares, I_{KACh} con FA persistente/crónica.

La sulcardina, 4-metoxi-N-(3,5-bis-(1-pirrolidinil)-4-hidroxi-bencil)-bencenosulfonamida, y sus sales, tales como el sulfato de sulcardina, constituyen un grupo de nuevos agentes químicos con actividad antiarrítmica potente. La sulcardina es un bloqueante de canales multi-iónicos (de Na, L-Ca y K_{to} rápidos y lentos) y representa lo que puede ser el único ejemplo de una clase de antiarrítmicos de sulfonamida sustituida. Las sales de sulcardina pueden usarse como agente inyectable intravenoso o como dosis orales para el tratamiento de arritmias, incluyendo taquiarritmia supraventricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. Lee y Lucchesi (2009) describen un uso de una dosificación de 15 mg/kg de HBI-3000 que ha de administrarse por vía intravenosa para invertir arritmias ventriculares polimórficas. La administración de HBI-3000 también tuvo acciones antifibrilatorias favorables (Lee y Lucchesi (2009) "Antifibrillatory actions of HBI-3000 in the conscious canine model of sudden cardiac death" FASEB J. LB376). Wang Wei *et al.* (2006) describen estudios electrofisiológicos usando sulfato de sulcardina (Wang Wei *et al.* (2006) "Electrophysiological characterization of a novel antiarrhythmic agent – sulcardine sulfate" Acta Pharmacologica Dinica Vol. 27, N.º Supl. 1, página 123). Lapointe *et al.* (2000) describen la aplicación de quinidina para tratar arritmias cardíacas (Lapointe *et al.* (2000) "Continuous intravenous quinidine infusion for the treatment of atrial fibrillation or flutter: A case series" American Heart Journal, Vol. 139, N.º 1, páginas 114-121).

Además, las pruebas hasta la fecha sugieren que una ventaja de la sulcardina y sus sales es que carecen de actividad proarrítmica significativa, tal como se demuestra en modelos de seguridad preclínicos rigurosos, incluyendo un modelo de perro consciente con muerte súbita tras IM y el modelo validado de cuña ventricular de conejo. Adicionalmente, se ha mostrado que no aumentan el umbral de desfibrilación, ni aumentan el riesgo de fallo de desfibrilación en un modelo de perro tras IM, tal como se observó con flecainida. Partiendo de la base de estos datos, la sulcardina y sus sales, con su potencial proarrítmico aparente muy bajo, podrían usarse potencialmente para tratar fibrilación auricular aguda y recurrente en presencia de enfermedad cardíaca orgánica, síndrome de QR

prolongado y arritmias ventriculares, incluyendo extrasístoles ventriculares (EV), taquicardia ventricular (TV), y fibrilación ventricular (FV), en prácticas de administración o bien agudas o bien crónicas debido a su capacidad para formularse en formulaciones de dosificación intravenosa y oral.

Sumario de la invención

Se ha descubierto que la administración intravenosa rápida o incluso por infusión a corto plazo de sulfato de sulcardina da como resultado hipotensión diastólica y sistólica sistémica y que se supone que es una taquicardia compensatoria, un efecto hemodinámico no observado ni en modelos preclínicos ni en seres humanos con la administración oral del agente, y que en perros este efecto hipotensor se debe en parte pero no en su totalidad a la liberación de histamina. Esto se ilustró mediante experimentos en los que se mostró que la administración de un antihistamínico, difenhidramina, antes de la administración i.v. de sulfato de sulcardina, podía mitigar algunas de las manifestaciones cutáneas de la liberación de histamina (sofocos y edema facial y en las orejas) pero sólo invertía parcialmente la hipotensión observada con la dosificación. Otros modelos animales (primates, cerdos enanos) también muestran hipotensión tras la administración intravenosa de sulfato de sulcardina (datos no presentados) y lo hacen sin liberación detectable de histamina en el torrente circulatorio, lo que apoya adicionalmente el hecho de que la hipotensión producida por la administración i.v. rápida de sulfato de sulcardina se produce en ausencia de reacción alérgica y está asociada probablemente con el efecto del fármaco para bloquear los canales iónicos de Ca en el músculo liso vascular.

Por medio de un modelo de perro con muerte súbita tras infarto de miocardio, se descubrió que la velocidad de infusión del fármaco era inversamente proporcional a esta respuesta hipotensora, y que velocidades de infusión más lentas, en el intervalo de más de 15 minutos impedían la hipotensión tras la dosificación i.v. en el perro. Estos datos indican que los efectos secundarios están relacionados con la alta concentración plasmática de sulfato de sulcardina observada en el periodo inmediato tras la administración.

El objetivo de la terapia farmacológica para el tratamiento de la FA depende de si está tratándose FA aguda o paroxísmica, para inducir cardioversión rápida hasta un ritmo sinusal normal, o si se busca impedir recaída de FA con la administración prolongada del fármaco. En la FA aguda o paroxísmica en pacientes que no tienen historia de recaída frecuente, el objetivo es inducir de manera aguda la cardioversión farmacológica de un paciente que está padeciendo actualmente un episodio de FA, normalmente con la administración de una única dosis de fármaco o con la administración de un número limitado de dosis. Alternativamente, la prevención de episodios de FA recurrentes requiere el tratamiento profiláctico crónico.

Se descubrió que, en el contexto del tratamiento de la FA aguda o paroxísmica para inducir cardioversión inmediata, la eficacia de sulcardina y sus sales farmacéuticamente aceptables es una función de la concentración plasmática pico, que requiere el mantenimiento de un nivel plasmático alto durante un periodo mínimo, por ejemplo, de minutos a menos de una hora en duración, para dar tiempo para la cardioversión hasta un ritmo sinusal normal; tras ese tiempo, el paciente debe permanecer con ritmo sinusal normal sin necesidad de niveles plasmáticos terapéuticos continuados de fármaco, a menos que algún otro acontecimiento precipitante produzca una recaída futura de la arritmia. Estos tipos de pacientes que no tienen o sólo tienen historia anterior limitada de episodios de FA tienen menor riesgo de recaída; por tanto, no está indicada la terapia farmacológica continuada tras la cardioversión. Para la indicación de FA aguda o paroxísmica, no es necesario mantener niveles sanguíneos estacionarios del fármaco (área bajo la curva de plasma-tiempo de concentración de fármaco estacionaria) durante periodos de tiempo prolongados, para impedir la recaída de FA a lo largo de días a meses a años simultáneamente. El uso del fármaco en esta situación clínica es similar al uso de la cardioversión eléctrica para accionar de manera aguda el corazón de nuevo en su ritmo sinusal normal.

También se ha descubierto que la eficacia de sulcardina y sus sales farmacéuticamente aceptables en el tratamiento de pacientes con FA persistente o frecuentemente recurrente es una función del área bajo la curva de plasma-tiempo, más que de una concentración plasmática pico. Estos pacientes, con una historia significativa de FA anterior y recaída frecuente, presentan un riesgo mucho mayor de recaída que la cohorte aguda descrita anteriormente. La aurícula parece remodelarse tras episodios de FA frecuentes o prolongados (crónicos), lo que predispone al paciente a un mayor riesgo de acontecimientos futuros. Como dicen los médicos; FA engendra FA.

La prevención de la FA recurrente en tales pacientes con FA crónica requiere mantener concentraciones pico y valle de la concentración del fármaco a lo largo del periodo de dosificación dentro de un intervalo que minimiza el riesgo de acontecimientos adversos, asociado con concentraciones plasmáticas altas, y que todavía mantiene niveles sanguíneos por encima de la concentración farmacológicamente activa de manera mínima. Por consiguiente, en el tratamiento de la FA tanto aguda/paroxísmica como recurrente, ha desempeñado un papel la administración del principio activo a lo largo de un periodo más prolongado, por ejemplo, por medio de una formulación de liberación controlada o mediante infusión intravenosa lenta. En la práctica médica de la FA aguda/paroxísmica, el objetivo es lograr niveles en sangre bastante altos durante un periodo de minutos hasta una hora o dos, permitiendo el tiempo suficiente al corazón para que responda a la terapia farmacológica y vuelva a un ritmo sinusal normal. La carga del fármaco mediante una infusión continua, a corto plazo a lo largo de este periodo, a diferencia de la administración del fármaco mediante un impulso i.v. rápido, mitiga las concentraciones plasmáticas pico, minimizando el riesgo de hipotensión, a la vez que permite lograr niveles en sangre altos a lo largo de un periodo de tiempo suficiente para

dar como resultado cardioversión.

Por tanto, según un aspecto de la invención, se proporciona composición compuesta por un principio activo que es 4-metoxi-N-(3,5-bis-(1-pirrolidinil)-4-hidroxibencil)-bencenosulfonamida (sulcardina) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de arritmia que comprende administrar a un sujeto dicha composición, comprendiendo la administración administrar por vía intravenosa dicha composición de manera sustancialmente uniforme a dicho sujeto, en la que se administra no más de aproximadamente 0,5 mg/kg de dicho principio activo a dicho sujeto por minuto, en la que dicho sujeto padece o está en riesgo de padecer una arritmia cardíaca. La invención puede comprender administrar por vía intravenosa la composición de manera sustancialmente uniforme al sujeto a lo largo de un periodo de más de aproximadamente 15 minutos. El periodo en cuestión puede ser de desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 180 minutos, desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 120 minutos, desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 60 minutos, o puede ser de aproximadamente 45 minutos.

De esta manera, según la invención, se administra no más de aproximadamente 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,2 mg/kg, aproximadamente 0,3 mg/kg, aproximadamente 0,4 mg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 0,6 mg/kg, aproximadamente 0,7 mg/kg, aproximadamente 0,8 mg/kg, aproximadamente 0,9 mg/kg, o no más de aproximadamente 1 mg/kg del principio activo a dicho sujeto por minuto.

También se dan a conocer métodos de tratamiento de arritmia con estos métodos de administración.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra los efectos hemodinámicos de una infusión intravenosa de sulfato de sulcardina de 45 minutos administrada a perros anestesiados en el modelo de muerte súbita. Tiempos en el eje X representan el tiempo tras la finalización de la infusión de fármaco de 45 minutos.

Descripción detallada de la invención

A lo largo de toda esta solicitud, el texto se refiere a diversas realizaciones de las composiciones inventivas. Las diversas realizaciones descritas son únicamente representativas y no deben considerarse descripciones de especies alternativas. Más bien, las descripciones proporcionadas aquí pueden ser de alcance solapante. Las realizaciones comentadas son únicamente ilustrativas y no se pretende limitar el alcance de la presente invención.

I. Definiciones

A menos que se indique otra cosa, los términos y expresiones usados en esta descripción tienen los siguientes significados:

“Tratar,” “tratamiento,” y “tratando” se emplean en esta descripción para referirse a la administración de una composición o formulación farmacéutica para fines profilácticos y/o terapéuticos. El término “tratamiento terapéutico” se refiere a la administración de tratamiento a un paciente que ya padece un estado tal como arritmia. Por tanto, en realizaciones preferidas, el tratamiento es la administración a un mamífero de cantidades terapéuticamente eficaces de un agente antiarrítmico.

Un “sujeto” de tratamiento es una célula procariota o eucariota, un cultivo celular, un tejido o un animal, por ejemplo, un mamífero, incluyendo un ser humano. Los animales no humanos sometidos a tratamiento incluyen, por ejemplo, un simio, un animal murino, un animal canino, un lepórido, tal como a conejo, ganado, animales para deportes y mascotas.

Un “agente antiarrítmico,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que tiene un efecto terapéutico de tratamiento de arritmia o alivio de síntomas asociados en un sujeto. Los ejemplos no limitativos de arritmias incluyen taquiarritmia supraventricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. En un aspecto, un agente antiarrítmico es 4-metoxi-N-(3,5-bis-(1-pirrolidinil)-4-hidroxibencil)-bencenosulfonamida (sulcardina) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En otro aspecto, un agente antiarrítmico es sulfato de sulcardina.

Según esta invención, una sal farmacéuticamente aceptable de sulcardina, 4-metoxi-N-(3,5-bis-(1-pirrolidinil)-4-hidroxibencil)bencenosulfonamida, puede ser el principio activo en un formulación útil para tratar arritmia. Ejemplos ilustrativos de tales sales de sulcardina son: (A) sales de ácidos inorgánicos tales como sales de acetato, borato, bicarbonato, sulfato, clorhidrato, bromuros, cloruros, yoduro, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, fosfato, difosfato y fluorofosfato; (B) sales de ácidos orgánicos tales como sales de amsonato (4,4-diaminoestilben-2,2-disulfonato), bitartrato, butirato, citrato, edetato de calcio, camsilato, edisilato, estolato, esilato, glutamato, gluconato, gluceptato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meten-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pamoato, pantotenato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, propionato, valerato, fiunarato, fumarato y tartrato; y (C) sales de metales alcalinos y sales alcalinotérricas, tales como las sales de sulcardina de sodio, potasio, litio y calcio. En este contexto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su

estructura y, por tanto, uno o más contraiones.

Las expresiones “cantidad eficaz,” “cantidad terapéuticamente eficaz” y “cantidad farmacéuticamente eficaz” indican una cantidad de un principio activo, tal como un agente antiarrítmico tal como se da a conocer actualmente, que tiene efecto terapéutico. Las dosis del principio activo que son útiles en el tratamiento son cantidades terapéuticamente eficaces. Por tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad del principio activo que produce el efecto terapéutico deseado, tal como se determina mediante resultados de ensayos clínicos y/o estudios modelo con animales. En realizaciones particulares, el principio activo se administra con una dosis predeterminada; por tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz sería una cantidad de la dosis administrada. Esta cantidad y la cantidad del agente antiarrítmico pueden determinarse de manera rutinaria, mediante metodología convencional, y variará en función de diferentes factores, tales como el acontecimiento antiarrítmico particular implicado. Esta cantidad también puede depender de la altura, peso, sexo, edad e historia clínica del paciente.

Un “portador” o “excipiente” es un compuesto o material usado para facilitar la administración del compuesto, por ejemplo, para controlar la liberación y/o la biodisponibilidad del compuesto. Los portadores sólidos incluyen, por ejemplo, almidón, lactosa, fosfato de dicalcio, sacarosa y caolín. Los portadores líquidos incluyen, por ejemplo, agua estéril, solución salina, tampones, tensioactivos no iónicos y aceites comestibles tales como aceite, aceites de sésamo y cacahuete. Además, pueden incluirse diversos adyuvantes tal como se usan comúnmente en la técnica. Estos y otros de tales compuestos se describen en la bibliografía, por ejemplo, en el Merck Index, Merck & Company, Rahway, N.J. Se describen consideraciones para la inclusión de diversos componentes en las composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en Gilman *et al.* (Eds.) (1990); GOODMAN AND GILMAN'S: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 8ª Ed., Pergamon Press.

Las expresiones “portador farmacéuticamente aceptable” y “excipiente farmacéuticamente aceptable” pueden indicar todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y agentes de retardo de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Salvo en la medida en que cualquier medio o agente convencional es incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También pueden incorporarse principios activos complementarios en las composiciones. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, tampones, diluyentes, agentes de tonicidad, estabilizadores, antioxidantes, conservantes y mezclas de los mismos.

El término “tampón” indica un excipiente farmacéuticamente aceptable, que estabiliza el pH de una preparación farmacéutica. Se conocen bien en la técnica tampones adecuados y pueden encontrarse en la bibliografía. Los tampones farmacéuticamente aceptables comprenden, pero no se limitan a, tampones glicina, tampones histidina, tampones citrato, tampones succinato y tampones fosfato. Independientemente del tampón usado, el pH puede ajustarse a un valor de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 9, o alternativamente desde aproximadamente 2,5 hasta aproximadamente 7, o alternativamente desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 4 o alternativamente de aproximadamente 3 con un ácido o una base conocido en la técnica, por ejemplo, ácido succínico, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido cítrico, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Los tampones adecuados incluyen, sin limitación, tampón glicina, tampón histidina, ácido 2-morfolinoetanosulfónico (MES), cacodilato, fosfato, acetato, succinato y citrato. En un aspecto, el tampón es un tampón glicina. En otro aspecto, el tampón es un tampón histidina. La concentración del tampón puede ser de entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 100 mM, o alternativamente de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 40 mM, o alternativamente de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 20 mM.

Los términos “diluyente,” “carga,” y “diluyente” se refieren a principios inactivos que se añaden a comprimidos o cápsulas además del fármaco activo. Puede usarse un diluyente como aglutinantes, disgregantes (ayudan a que el comprimido se divida en el sistema digestivo), o potenciadores del sabor. En un aspecto, un diluyente es sólido, tal como almidón, derivados de celulosa y estearato de magnesio. En otro aspecto, un diluyente es líquido, tal como agua, solución salina y una disolución de dextrosa (por ejemplo, el 5%).

La expresión “agente de tonicidad” indica la categoría de agentes farmacéuticamente aceptables usados para modular la tonicidad de la formulación. Isotonicidad se refiere en general a la presión osmótica en relación con una disolución, habitualmente en relación con la del suero sanguíneo humano. Una formulación puede ser hipotónica, isotónica o hipertónica. En un aspecto, la formulación es isotónica. Una formulación isotónica es líquida o se reconstituye con líquido a partir de forma sólida, por ejemplo, a partir de una forma liofilizada e indica una disolución que tiene la misma tonicidad que alguna otra disolución con la que se compara, tal como solución salina fisiológica y suero sanguíneo. Los agentes de isotonicidad adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol, sacarosa, glicerina y cualquier componente del grupo de aminoácidos, azúcares, tal como se define en el presente documento así como combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el manitol está presente en una concentración de desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 20% (% en p/v), o alternativamente desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 10% o alternativamente desde aproximadamente el 2,5% hasta aproximadamente el 5%. En un aspecto, el manitol está presente en aproximadamente el 3%.

El término “estabilizador” indica un excipiente farmacéuticamente aceptable, que protege al principio farmacéutico

activo y/o a la formulación de degradación química y/o física durante la fabricación, el almacenamiento y la aplicación. Los estabilizadores incluyen, pero no se limitan a, azúcares, aminoácidos, polioles, tensioactivos, antioxidantes, conservantes, ciclodextrinas, por ejemplo, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutiletil- β -ciclodextrina, β -ciclodextrina, polietilenglicoles, por ejemplo, PEG 3000, 3350, 4000, 6000, albúmina, por ejemplo, albúmina sérica humana (HSA), albúmina sérica bovina (BSA), sales, por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, quelantes, por ejemplo, EDTA. En un aspecto, un estabilizador se selecciona del grupo que consiste en sulfito de sodio, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, ácido ascórbico, cloruro de sodio, EDTA, dextrosa, sorbitol, polietilenglicol (PEG), glicerol y combinaciones de los mismos.

En el presente contexto, el término “tensioactivo” se refiere a una sustancia orgánica farmacéuticamente aceptable que tiene estructuras anfipáticas; concretamente, está compuesta por grupos de tendencias de solubilidad opuestas, normalmente una cadena hidrocarbonada soluble en aceite y un grupo iónico soluble en agua. Los tensioactivos pueden clasificarse, dependiendo de la carga del resto surfactante, en tensioactivos aniónicos, catiónicos y no iónicos. Los tensioactivos se usan a menudo como agentes humectantes, emulsionantes, solubilizantes y dispersantes para diversas composiciones farmacéuticas y preparaciones de materiales biológicos. En algunas realizaciones de las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento, la cantidad de tensioactivo se describe como un porcentaje expresado en porcentaje en peso/volumen (% en p/v). Los tensioactivos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan al, el grupo de ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano (Tween), alquil éteres de polioxietileno (Brij), alquilfenilpolioxietilén éteres (Triton-X), copolímero de polioxietileno-polioxipropileno (Poloxamer, Pluronic), o dodecilsulfato de sodio (SDS). Los ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano incluyen polisorbato 20, (vendido con la marca comercial Tween 20™) y polisorbato 80 (vendido con la marca comercial Tween 80™). Los copolímeros de polietileno-polipropileno incluyen los vendidos con los nombres Pluronic® F68 o Poloxamer 188™. Los polioxietilenalquil éteres incluyen los vendidos con la marca comercial Brij™. Los alquilfenilpolioxietilén éteres incluyen los vendidos con la marca comercial Triton-X. Cuando el polisorbato 20 (Tween 20™) y el polisorbato 80 (Tween 80™).

Un “antioxidante” se refiere a una molécula que puede ralentizar o impedir la oxidación de otras moléculas. La oxidación es una reacción química que transfiere electrones de una sustancia a un agente oxidante. Las reacciones de oxidación pueden producir radicales libres, que inician reacciones en cadena que desestabilizan los agentes terapéuticos del producto y que afectan en última instancia a la actividad del producto. Los antioxidantes terminan estas reacciones en cadena eliminando productos intermedios de radicales libres, e inhiben otras reacciones de oxidación al oxidarse ellos mismos. Como resultado, los antioxidantes a menudo son agentes reductores, agentes quelantes y eliminadores de oxígeno tales como tioles, ácido ascórbico o polifenoles. Los ejemplos no limitativos de antioxidantes incluyen ácido ascórbico (AA, E300), tiosulfato, metionina, tocoferoles (E306), galato de propilo (PG, E310), butilhidroquinona terciaria (TBHQ), hidroxianisol butilado (BHA, E320) e hidroxitolueno butilado (BHT, E321).

Un “conservante” es un agente químico natural o sintético que se añade a productos tales como alimentos, agentes farmacéuticos, pinturas, muestras biológicas, madera, etc. para impedir la descomposición mediante crecimiento microbiano o mediante cambios químicos indeseables. Pueden usarse aditivos conservantes solos o conjuntamente con otros métodos de conservación. Los conservantes pueden ser conservantes antimicrobianos, que inhiben el crecimiento de bacterias y hongos, o antioxidantes tales como absorbedores de oxígeno, que inhiben la oxidación de los constituyentes. Los conservantes antimicrobianos comunes incluyen, cloruro de benzalconio, ácido benzoico, clorohexidina, glicerina, fenol, sorbato de potasio, timerosal, sulfitos (dióxido de azufre, bisulfito de sodio, hidrogenosulfito de potasio, etc.) y EDTA disódico.

II. Infusión intravenosa lenta

Fue un hallazgo inesperado relacionado con la invención que la administración intravenosa rápida o incluso por infusión a corto plazo de sulfato de sulcardina da como resultado hipotensión diastólica y sistólica sistémica y que se cree que es una taquicardia compensatoria, un efecto hemodinámico no observado ni en modelos preclínicos ni en seres humanos con la administración oral del agente. En perros, además, este efecto hipotensor se debía en parte pero no en su totalidad a la liberación de histamina. Esto se ilustró mediante experimentos en los que la administración de un antihistamínico (difenhidramina) antes de la administración i.v. de sulfato de sulcardina podría mitigar algunas de las manifestaciones cutáneas de la liberación de histamina (sofocos y edema facial y en las orejas), pero sólo invertía parcialmente la hipotensión observada con la dosificación. Otros modelos animales (por ejemplo, primates, cerdos enanos) también mostraron hipotensión tras la administración intravenosa de sulfato de sulcardina (datos no presentados) y lo hicieron sin liberación detectable de histamina en el torrente circulatorio, lo que apoya adicionalmente la conclusión de que la hipotensión producida por la administración i.v. rápida de sulfato de sulcardina se produce en ausencia de reacción alérgica y está asociada probablemente con el efecto del fármaco para bloquear los canales iónicos de Ca en el músculo liso vascular.

Por medio de un modelo de perro con muerte súbita tras infarto de miocardio, se descubrió que la velocidad de infusión del fármaco era inversamente proporcional a esta respuesta hipotensora, y que velocidades de infusión más lentas, en el intervalo de más de 15 minutos, por ejemplo, 45 minutos o más prolongado, impedían completamente la observación de hipotensión tras la dosificación i.v. en el perro. Estos datos sugieren que los efectos secundarios están relacionados con la alta concentración plasmática de sulfato de sulcardina tras la administración.

Se ha descubierto también que la eficacia de la sulcardina y sus sales farmacéuticamente aceptables está asociada con el área bajo la curva de plasma-tiempo, en lugar de deberse a un acontecimiento de desencadenamiento de transducción de señales asociado con una concentración plasmática pico. Por tanto, una administración lenta de sulcardina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables conducirá a una concentración plasmática máxima inferior, que a su vez reducirá o impedirá los efectos secundarios mientras se mantiene la eficacia.

Por consiguiente, la composición compuesta por un principio activo que es 4-metoxi-N-(3,5-bis-(1-pirrolidinil)-4-hidroxibencil)-bencenosulfonamida (sulcardina) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede administrarse por vía intravenosa de manera sustancialmente uniforme a dicho sujeto a lo largo de un periodo de más de aproximadamente 15 minutos. El periodo en cuestión puede ser de desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 180 minutos, desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 120 minutos, desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 60 minutos, o puede ser de aproximadamente 45 minutos.

“De manera sustancialmente uniforme” se emplea en el presente documento para indicar la administración a un sujeto de una cantidad similar de un principio activo por unidad de tiempo a lo largo de todo el transcurso de administración. En un aspecto, la cantidad máxima del principio activo administrada por minuto durante el transcurso de la administración es no más de aproximadamente el 100% mayor que la cantidad promedio del principio activo administrada por minuto. Alternativamente, esta cifra puede ser aproximadamente el 75% o aproximadamente el 50% de la cantidad promedio administrada por minuto. En otro aspecto, la cantidad mínima del principio activo administrada por minuto durante el transcurso de la administración es no inferior a aproximadamente el 50%, no inferior a aproximadamente el 65%, o no inferior a aproximadamente el 75% de la cantidad promedio del principio activo administrada por minuto. Aún en otro aspecto, la cantidad del principio activo administrada por minuto durante el transcurso de la administración se caracteriza por un valor promedio y una desviación estándar, siendo esta última de no más de aproximadamente el 100%, no más de aproximadamente el 75% o no más de aproximadamente el 50% del promedio. Según la invención, además, la infusión puede limitarse significativamente o puede detenerse durante un periodo de tiempo sin necesitar infusión rápida durante otro momento de la administración.

También se proporciona una composición compuesta por un principio activo que es 4-metoxi-N-(3,5-bis-(1-pirrolidinil)-4-hidroxibencil)-bencenosulfonamida (sulcardina) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que se administra no más de aproximadamente 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,2 mg/kg, aproximadamente 0,3 mg/kg, aproximadamente 0,4 mg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 0,6 mg/kg, aproximadamente 0,7 mg/kg, aproximadamente 0,8 mg/kg, aproximadamente 0,9 mg/kg, o alternativamente no más de aproximadamente 1 mg/kg, de dicho principio activo por vía intravenosa a dicho sujeto por minuto.

En un aspecto de las realizaciones anteriores de la invención, la cantidad del principio activo administrada es menor de aproximadamente 90 mg/kg, o alternativamente menor de aproximadamente 80 mg/kg, aproximadamente 70 mg/kg, aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 9 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, aproximadamente 7 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 0,7 mg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 0,3 mg/kg, aproximadamente 0,2 mg/kg o 0,1 mg/kg. En otro aspecto, la cantidad del principio activo administrada es de desde aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 90 mg/kg, desde aproximadamente 0,5 mg/kg hasta aproximadamente 80 mg/kg, desde aproximadamente 1 mg/kg hasta aproximadamente 70 mg/kg, desde aproximadamente 3 mg/kg hasta aproximadamente 30 mg/kg, o alternativamente desde aproximadamente 10 mg/kg hasta aproximadamente 30 mg/kg.

La cantidad del principio activo administrada dependerá en parte de las características del sujeto, incluyendo sin limitación la especie, el sexo y la edad del sujeto. Existen diversos algoritmos matemáticos para efectuar una conversión de las cantidades administradas, por ejemplo, entre diferentes especies, tal como se describe, por ejemplo en GUIDANCE OF INDUSTRY - ESTIMATING THE MAXIMUM SAFE STARTING DOSE IN INITIAL CLINICAL TRIALS FOR THERAPEUTICS IN ADULT HEALTHY VOLUNTEERS, EE. UU. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (julio de 2005), a la que puede accederse en www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm065014.htm. Por tanto, 1 mg/kg del principio activo en perros es equivalente a aproximadamente 0,54 mg/kg en seres humanos, y 0,3 mg/kg del principio activo en perros es equivalente a aproximadamente 0,16 mg/kg en seres humanos.

Tal como se indicó anteriormente, el principio activo de una formulación de la invención puede ser una sal farmacéuticamente aceptable de sulcardina, 4-metoxi-N-(3,5-bis-(1-pirrolidinil)-4-hidroxibencil)-bencenosulfonamida. La preparación de tales sales se ilustra por medio de las químicas de reacción descritas a continuación.

1. Reacción de sulcardina con un ácido orgánico o inorgánico

Las aminas, tal como la amina terciaria R_3N , reaccionan con ácidos inorgánicos fuertes tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, para dar la sal de amonio correspondiente $R_3NH^+ X^-$, en la que X es Cl, Br o I. En general, esta reacción se lleva a cabo disolviendo la amina en un disolvente acuoso seguido por la adición de un

ligero exceso del ácido fuerte a la amina. En un protocolo típico, se disuelve sulcardina en un disolvente acuoso o acuoso-alcohólico, que entonces se enfría colocando el matraz en un baño de hielo. A la disolución fría con agitación se le añade gota a gota un ligero exceso del ácido fuerte. Tras la adición del ácido, se lleva la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentra para precipitar la sal correspondiente, que puede separarse mediante filtración. La adición de aproximadamente 1,1 equivalentes de un ácido fuerte da como resultado la formación de una monosal de sulcardina, mientras que la *bis*-sal se obtiene fácilmente mediante la adición de aproximadamente 2,1 equivalentes de un ácido fuerte.

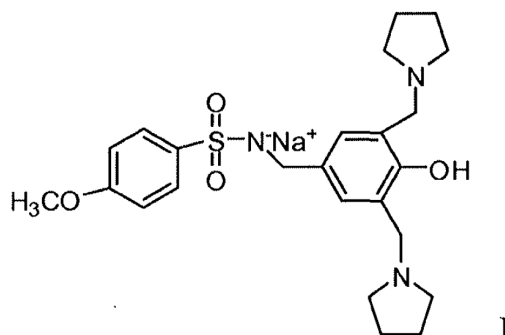
Pueden sintetizarse sales de ácidos orgánicos de sulcardina, tal como una sal de acetato, haciendo pasar el compuesto a través de una columna de cromatografía líquida de alta presión, en fase inversa, usando un sistema de disolvente acuoso-disolvente orgánico, tal como un sistema de disolventes de agua-metanol o agua-acetonitrilo que contiene de 1,0 a 2,0 equivalentes de ácido acético. Como resultado, se forman las mono-sales y *bis*-sales de sulcardina. Véase Streitwieser *et al.*, INTRODUCTION TO ORGANIC CHEMISTRY 4ª ed. (Macmillan Publishing Co.), en la página 736.

2. Reacción de sulcardina con un haluro de alquilo

En general, pueden prepararse haluros de amonio cuaternario haciendo reaccionar un alquilo o un haluro de aralquilo con una amina terciaria apropiada en un disolvente orgánico no reactivo. En la misma línea, podría hacerse reaccionar sulcardina con un bromuro de alquilo o yoduro de alquilo en éter o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente, para formar sales de metilo correspondientes a través de la formación de un catión de metilpirrolidinio. La estequiometría del haluro de alquilo en la reacción dictaría el tipo de sal formada. Por tanto, la adición de 1,0 mol de un haluro de alquilo daría la mono-sal de pirrolidinilmetilo correspondiente, mientras que la adición de 2,0 moles de un haluro de alquilo permitiría la formación de la *bis*-sal. Véase Streitwieser *et al.*, citado anteriormente, en la página 737.

3. Formación de sales de metales alcalinos de sulcardina

La síntesis de sales de metales alcalinos de sulcardina implica el uso de una base fuerte para efectuar la extracción del protón -NH de sulfonamida. Por consiguiente, la adición de hidruro de sodio a una disolución fría, con agitación rápida de sulcardina en un disolvente anhidro aprótico, tal como tetrahidrofurano anhidro, debe dar como resultado la formación de una sal de sodio tal como se representa en la fórmula I:



Véase Singh *et al.*, BIOORGANIC & MED. CHEM. LETTERS 16: 3921-26 (2006).

La reacción se llevará a cabo mediante la adición gota a gota de una disolución de tetrahidrofurano de hidruro de sodio a un matraz de fondo redondo, frío, que contiene una disolución de sulcardina. Tras finalizar la adición del hidruro de sodio, se calentará la reacción hasta temperatura ambiente y se agitará. La reacción finalizará cuando no se desprenda más gas hidrógeno.

En algunas realizaciones, la composición comprende además un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable u otros agentes. La cantidad del principio activo en la composición puede variar dentro del intervalo completo empleado por los expertos en la técnica. Normalmente, la composición contendrá, en una base en porcentaje en peso (% en peso), desde aproximadamente el 0,01-99,99% en peso del principio activo basándose en la formulación total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Preferiblemente, el principio activo está presente a un nivel de aproximadamente el 1-80% en peso.

Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para llevar a cabo la invención incluyen, tampones, diluyentes, agentes de tonicidad, estabilizadores, antioxidantes, conservantes y mezclas de los mismos.

Los tampones adecuados incluyen, sin limitación, tampón glicina, tampón histidina, ácido 2-morfolinoetanosulfónico (MES), cacodilato, fosfato, acetato, succinato y citrato. En un aspecto, el tampón es un tampón glicina. En otro aspecto, el tampón es un tampón histidina. La concentración del tampón puede ser de entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 100 mM, o alternativamente de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 40 mM, o

alternativamente de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 20 mM.

En algunas realizaciones, los diluyentes son agua, solución salina o dextrosa al 5%.

5 En algunas realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable es un estabilizador. En un aspecto, el estabilizador se selecciona del grupo que consiste en sorbitol, EDTA y glicerol. En otro aspecto, el estabilizador es sorbitol presente en una concentración de aproximadamente el 3% en la composición. Aún en otro aspecto, el estabilizador es EDTA presente en una concentración de aproximadamente el 0,05% en la composición. En otro aspecto adicional, el estabilizador es glicerol presente en una concentración de aproximadamente el 2% en la composición.

III. Terapias

10 La composición para su uso en el tratamiento de un sujeto que necesita terapia, que comprende administrar a dicho sujeto una composición compuesta por un principio activo que es 4-metoxi-N-(3,5-bis-(1-pirrolidinil)-4-hidroxibencil)-bencenosulfonamida (sulcardina) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede comprender administrar por vía intravenosa dicha composición de manera sustancialmente uniforme a dicho sujeto a lo largo de un periodo de más de aproximadamente 15 minutos. El periodo en cuestión puede ser de desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 180 minutos, desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 120 minutos, desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 60 minutos, o puede ser de aproximadamente 45 minutos.

20 También se proporciona una composición para su uso en el tratamiento de un sujeto que necesita terapia, que comprende administrar a dicho sujeto una composición compuesta por un principio activo que es 4-metoxi-N-(3,5-bis-(1-pirrolidinil)-4-hidroxibencil)-bencenosulfonamida (sulcardina) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende administrar por vía intravenosa dicha composición a dicho sujeto, en la que se administra no más de aproximadamente 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,2 mg/kg, aproximadamente 0,3 mg/kg, aproximadamente 0,4 mg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 0,6 mg/kg, aproximadamente 0,7 mg/kg, aproximadamente 0,8 mg/kg, aproximadamente 0,9 mg/kg, o alternativamente no más de aproximadamente 1 mg/kg, de dicho principio activo a dicho sujeto por minuto.

30 En un aspecto de las realizaciones anteriores de la invención, la cantidad del principio activo administrada es menor de aproximadamente 90 mg/kg, o alternativamente menor de aproximadamente 80 mg/kg, aproximadamente 70 mg/kg, aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 9 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, aproximadamente 7 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 0,7 mg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 0,3 mg/kg, aproximadamente 0,2 mg/kg o 0,1 mg/kg. En otro aspecto, la cantidad del principio activo administrada es de desde aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 90 mg/kg, desde aproximadamente 0,5 mg/kg hasta aproximadamente 80 mg/kg, desde aproximadamente 1 mg/kg hasta aproximadamente 70 mg/kg, desde aproximadamente 3 mg/kg hasta aproximadamente 30 mg/kg, o alternativamente desde aproximadamente 10 mg/kg hasta aproximadamente 30 mg/kg.

40 El sujeto padece o está en riesgo de padecer arritmia. Los ejemplos no limitativos de arritmias incluyen taquiarritmia supraventricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y fibrilación auricular (FV). En un aspecto, el sujeto padece o está en riesgo de padecer FV.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para llevar a cabo la invención incluyen, tampones, diluyentes, codisolventes orgánicos, agentes de tonicidad, estabilizadores, antioxidantes, conservantes y mezclas de los mismos.

45 Los tampones adecuados incluyen, sin limitación, tampón glicina, tampón histidina, ácido 2-morfolinoetanosulfónico (MES), cacodilato, fosfato, acetato, succinato y citrato. En un aspecto, el tampón es un tampón glicina. En otro aspecto, el tampón es un tampón histidina. La concentración del tampón puede ser de entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 100 mM, o alternativamente de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 40 mM, o alternativamente de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 20 mM.

En algunas realizaciones, los diluyentes son agua, solución salina o dextrosa al 5%.

50 En algunas realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable es un estabilizador. En un aspecto, el estabilizador se selecciona del grupo que consiste en sorbitol, EDTA y glicerol. En otro aspecto, el estabilizador es sorbitol presente en una concentración de aproximadamente el 3% en la composición. Aún en otro aspecto, el estabilizador es EDTA presente en una concentración de aproximadamente el 0,05% en la composición. En otro aspecto adicional, el estabilizador es glicerol presente en una concentración de aproximadamente el 2% en la composición.

Una formulación de la presente invención puede administrarse mediante métodos conocidos en la técnica. También

se apreciará que la vía preferida variará con el estado y la edad del receptor y la enfermedad que esté tratándose. Los expertos en la técnica conocen métodos de determinación de los medios y la dosificación de administración más eficaces y variarán con la composición usada para terapia, el fin de la terapia y el sujeto que esté tratándose. Pueden llevarse a cabo administraciones únicas o múltiples seleccionándose el nivel y el patrón de dosis por el médico que trate. Se conocen en la técnica formulaciones de dosificación y métodos de administración de los agentes adecuados.

La cantidad eficaz de la formulación de la invención puede determinarse experimentalmente y puede variar dependiendo de la formulación, la enfermedad o los síntomas específicos que van a tratarse o aliviarse, de la edad, el sexo y el peso del sujeto que va a tratarse, del régimen de dosificación de la formulación, de la gravedad del estado patológico, de la manera de administración y similares, pudiendo determinarse todos ellos fácilmente por un experto en la técnica.

La administración de la formulación de la invención puede componerse de una dosis o de varias dosis consecutivas. La cantidad y la frecuencia de dosificación pueden determinarse con métodos conocidos en la técnica y variarán dependiendo de factores tales como el riesgo de riesgo continuado, la semivida del principio activo y la toxicidad de la formulación.

La administración de la formulación de la invención puede realizarse en un sitio del sujeto, o en múltiples sitios del sujeto. La cantidad de dosificación y los sitios pueden determinarse con métodos conocidos en la técnica.

El sujeto tratado de manera adecuada mediante la formulación de la invención puede ser un mamífero incluyendo un ser humano. Los animales no humanos sometidos a tratamiento incluyen, por ejemplo, un simio, un animal murino, un animal canino, un leporido, tal como un conejo, ganado, animales para deportes y mascotas.

Ejemplos

La invención se entiende adicionalmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se pretende que sean simplemente a modo de ejemplo de la invención. La presente invención no está limitada en alcance por las realizaciones facilitadas a modo de ejemplo, que se proponen únicamente como ilustraciones de aspectos individuales de la invención. Cualquier método que sea funcionalmente equivalente está dentro del alcance de la invención. Diversas modificaciones de la invención además de las descritas en el presente documento resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y las figuras adjuntas. Tales modificaciones se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1. Efectos hemodinámicos dependientes de la velocidad de administración

Se estudió el efecto del sulfato de sulcardina administrado por vía intravenosa a lo largo de una infusión de 10 minutos sobre la tensión arterial media, la frecuencia cardíaca y la concentración plasmática de histamina de perros Beagle conscientes. Se administró por vía intravenosa a tres perros Beagle machos y hembra criados para ese fin, de 10,0-12,7 Kg de peso dosis crecientes repetidas de sulfato de sulcardina (dosis acumulativa de 1-44 mg/kg) a intervalos de 15 minutos tras una infusión de 10 minutos de la dosis anterior. Las dosis administradas fueron las siguientes: 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg de sulfato de sulcardina. Se midieron la frecuencia cardíaca, la tensión arterial media y las concentraciones de histamina (tabla 1) a intervalos de 10 minutos tras la finalización de cada periodo de infusión de fármaco.

Tabla 1. Resumen de datos del sulfato de sulcardina sobre la hemodinámica

	Pretratamiento	Dosis de sulfato de sulcardina			
		1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
Frecuencia cardíaca (lpm)	80,00 ± 7,64	90,00 ± 12,58	110,00 ± 10,41	111,7 ± 17,64	111,7 ± 6,01
Tensión arterial media (mmHg)	167,7 ± 10,97	166,7 ± 10,99	170,7 ± 7,36	101,0 ± 28,45	69,7 ± 14,7*
Concentración de histamina (ng/ml)	86,64 ± 10,63	93,95 ± 24,11	182,5 ± 46,11	252,6 ± 85,78	465,9 ± 27,75*

Durante el transcurso del estudio se observó que la administración intravenosa de sulfato de sulcardina a lo largo de 10 minutos estaba asociada con una disminución dependiente de la dosis en la tensión arterial que estaba acompañada por la aparición de un brote eritematoso en la región de la cara y las orejas más la aparición de urticaria (urticaria). El efecto se volvió menos intenso con inyecciones sucesivas, lo más probablemente debido a la reducción de reservas en mastocitos de histamina. El pretratamiento con difenhidramina (antagonista del receptor de histamina H1) o lodoxamida (inhibidor de mastocitos) impidió los acontecimientos mediados por histamina. Se determinó el aumento dependiente de la dosis en las concentraciones plasmáticas de histamina mediante un ensayo

de ELISA.

Tres animales adicionales recibieron sulfato de sulcardina (14 mg/kg, i.v.) mediante infusión a lo largo de 45 minutos. El fin de este estudio fue investigar si una infusión lenta (45 min) de sulfato de sulcardina afectaría o no a la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. Los resultados se muestran en la tabla 2. Los datos muestran un aumento progresivo en la frecuencia cardíaca en reposo durante la infusión. El cambio en la tensión arterial fue moderado, lo más probablemente debido a un aumento compensatorio en la frecuencia cardíaca en reposo. Por tanto, la administración intravenosa lenta de sulfato de sulcardina en una dosis intravenosa total de 14 mg/kg no dio como resultado un cambio marcado en la tensión arterial y/o la frecuencia cardíaca en reposo tal como se observa con la inyección en bolo.

Tabla 2. Efectos del sulfato de sulcardina (14 mg/kg) sobre la frecuencia cardíaca y la tensión arterial a lo largo de 45 minutos de infusión

	Tiempo (minutos)				
	0	10	25	40	55
Frecuencia cardíaca (lpm)	73,3 ± 3,3	95,0 ± 7,6	115,0 ± 5,8*	115,0 ± 5,0*	103,3 ± 6,0
Tensión arterial media (mmHg)	168,7 ± 5,2	165,3 ± 0,3	167,7 ± 9,8	162,7 ± 11,3	152,0 ± 16,2

N = 3; *P < 0,05 frente a 0 minutos, ANOVA con mediciones repetidas

También se realizó un estudio de los efectos hemodinámicos del sulfato de sulcardina en un estudio de modelo de muerte cardíaca súbita tras IM bajo anestesia. La población del estudio consistió en diez perros Beagle hembra, criados para ese fin, de 10,0-12,0 Kg de peso. Los animales tenían lesión isquémica de la pared ventricular izquierda inducida por una oclusión de 90 minutos de la arteria coronaria descendente anterior izquierda seguido por perfusión. Se trataron cinco animales con sulfato de sulcardina (15 mg/kg) administrado mediante infusión intravenosa a lo largo de 10 minutos, y los cinco animales restantes fueron perros con vehículo tratados con disolución de cloruro de sodio al 0,9% (placebo). Se midió la menor tensión arterial media cada 15 minutos durante un periodo total de 120 minutos tras el tratamiento. Los resultados se resumen en la figura 1.

Las tensiones arteriales medias a los quince, treinta y cuarenta y cinco minutos tras la finalización de una infusión de 10 minutos de sulfato de sulcardina (15 mg/kg) fueron significativamente inferiores en comparación con los valores de nivel inicial de sulfato de sulcardina (P < 0,05, ANOVA con mediciones repetidas). La tensión arterial media en animales con vehículo no cambió significativamente a lo largo del tiempo. P < 0,05, placebo frente a sulfato de sulcardina usando ANOVA de dos vías. Tras la finalización de la infusión de sulfato de sulcardina de 10 min, hubo un retorno gradual y progresivo de la tensión arterial que no fue diferente del nivel inicial antes del fármaco o de los animales tratados con placebo durante 50 minutos tras la finalización de la infusión con fármaco.

Ejemplo 2. Efectos hemodinámicos de la infusión a corto plazo de sulfato de sulcardina cuando se combina con pretratamiento con difenhidramina en perros anestesiados

Se administró morfina (2 mg/kg por vía subcutánea) a perros aproximadamente 10-19 minutos antes de la administración de anestesia. Se anestesió a perros con cloralosa al 1% (100 mg/kg intravenoso), seguido por una infusión constante de α -cloralosa (35-75 mg/kg/h, i.v.). Se administró a dos perros hembra sanos dosis crecientes de sulfato de sulcardina por vía intravenosa a lo largo de 15 minutos en un sistema con tampón acetato a niveles de dosis de 10, 30 y 90 mg/kg con administraciones de dosis separadas en 60 minutos. Otro conjunto de dos perros recibió artículo de prueba tras pretratamiento con difenhidramina (1 mg/kg administrado 30 minutos antes de comenzar la infusión del artículo de prueba). Tras la administración del fármaco, se evaluó a los perros para determinar cambios ventriculares, pulmonares y hemodinámicos periféricos usando catéteres Swan Ganz y femorales así como monitorizando la saturación de oxígeno en sangre, nivel en sangre del artículo de prueba, temperatura corporal, análisis bioquímico de la sangre, hematología, ECG y niveles de histamina.

Resultados hemodinámicos

Grupo 1 (sulfato de sulcardina a 10, 30 y 90 mg/kg). Se observaron los efectos hemodinámicos con todas las dosis de sulfato de sulcardina. Durante la infusión inicial de sulfato de sulcardina en perros no pretratados con difenhidramina a 10 mg/kg, los cambios incluyeron aumentos marcados en la frecuencia cardíaca (FC) (del 194% al 271%) y la contractilidad (del 96% al 109%). La presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI) mostró un aumento inicial inmediatamente tras la dosificación seguido por una disminución pronunciada (del 157% al 710%). La tensión arterial pulmonar media (TAPM) (del 35% al 76%) y el gasto cardíaco (CO) (del 80 al 131%) también aumentaron tras la administración del sulfato de sulcardina a 10 mg/kg. Durante el mismo periodo, se observó un aumento inicial (66%) en la tensión arterial media en un animal de los dos que logró su máximo a los 10 minutos tras el comienzo de la dosificación. Sin embargo, ambos animales presentaron finalmente una disminución en la tensión arterial media (TAM) en el periodo tras la dosis (del 33% al 41%). Se observaron los efectos máximos aproximadamente a los 10 minutos de la infusión y se volvió gradualmente hacia el nivel inicial al final del periodo de

monitorización de 60 minutos con la excepción de la FC, la contractilidad y la PTDVI que permanecieron elevadas a lo largo de todo el periodo de monitorización. Se observaron cambios hemodinámicos similares con el inicio de la segunda infusión (30 mg/kg) con la excepción de la FC y la contractilidad que disminuyeron ligeramente durante la dosificación hasta el final de la infusión seguido por un aumento una vez que se finalizó la dosificación. A 90 mg/kg, todos los animales murieron a la finalización de la infusión final de 15 minutos donde estaba presente depresión cardiaca que condujo a hipotensión grave.

Animales del grupo 2: Sulfato de sulcardina a 10, 30 y 90 mg/kg con difenhidramina (1 mg/kg) administrado aproximadamente 30 minutos antes del tratamiento con 10 mg/kg de sulfato de sulcardina. Los animales pretratados con difenhidramina (antagonista de H1) y a los que dosificó sulfato de sulcardina a 10 mg/kg, presentaron cambios hemodinámicos que están mediados por receptores de H2.

Los cambios se parecieron a los observados en los animales del grupo 1, pero fueron de magnitud reducida. Los cambios incluyeron aumentos marcados de la frecuencia cardiaca (FC) (del 124% al 157%) aunque no sostenidos, y en la contractilidad (del 41% al 58%), la tensión arterial pulmonar media (TAPM) (del 30% al 57%) y el gasto cardiaco (CO) (del 108 al 184%) con una tensión arterial media TAM ligeramente disminuida (del 12% al 17%). presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI) mostró un aumento inicial inmediatamente tras la dosificación seguido por una disminución grave (del 163% al 435%). Se observaron efectos máximos aproximadamente a los 10-15 minutos tras la infusión y volvieron gradualmente hacia el nivel inicial al final del periodo de monitorización de 60 minutos, con la excepción de TAM de un animal de los dos en el que la disminución fue sostenida. Se observaron aumento de la contractilidad y disminución de la PTDVI a lo largo de todo el periodo de monitorización. Se observaron cambios hemodinámicos similares con el inicio de la segunda infusión (30 mg/kg) con la excepción de la FC y la contractilidad, que presentaron un segundo aumento (del 158 al 174% y del 25% al 33% respectivamente). Estos cambios cardiovasculares se correlacionan con los niveles plasmáticos de histamina. La gravedad de la taquicardia aumentó por encima del 200% con respecto al nivel inicial tras la finalización de la dosificación a 30 mg/kg. A 90 mg/kg, en lo que respecta a los animales del grupo 1, todos los animales murieron a la finalización de la infusión final de 15 minutos ya que se observó hipotensión progresiva y grave.

Aunque la invención se ha descrito conjuntamente con las realizaciones anteriores, se pretende que la descripción y los ejemplos anteriores ilustren y no limiten el alcance de la invención. Otros aspectos, ventajas y modificaciones dentro del alcance de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica a la que pertenece la invención.

REIVINDICACIONES:

1. Composición compuesta por un principio activo que es 4-metoxi-N-(3,5-bis-(1-pirrolidinil)-4-hidroxibencil)-bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de arritmia que comprende administrar a un sujeto dicha composición compuesta por un principio activo que es 4-metoxi-N-(3,5-bis-(1-pirrolidinil)-4-hidroxibencil)-bencenosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, comprendiendo la administración administrar por vía intravenosa dicha composición de manera sustancialmente uniforme a dicho sujeto, en la que se administra no más de aproximadamente 0,5 mg/kg de dicho principio activo a dicho sujeto por minuto, en la que dicho sujeto padece o está en riesgo de padecer una arritmia cardíaca.
2. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que dicha administración es a lo largo de un periodo de más de aproximadamente 15 minutos.
3. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que dicha administración es a lo largo de un periodo de desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 120 minutos.
4. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que dicha administración es a lo largo de un periodo de desde aproximadamente 15 minutos hasta aproximadamente 60 minutos.
5. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que se administra no más de aproximadamente 0,1 mg/kg de dicho principio activo a dicho sujeto por minuto.
6. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicho excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en un tampón, un diluyente, un estabilizador y combinaciones de los mismos.
7. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicho principio activo es sulfato de 4-metoxi-N-(3,5-bis-(1-pirrolidinil)-4-hidroxibencil)-bencenosulfonamida.
8. Composición para su uso según la reivindicación 1-5, en la que dicha arritmia cardíaca se selecciona del grupo que consiste en taquiarritmia supraventricular, extrasístole ventricular, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular, fibrilación auricular y combinaciones de las mismas.
9. Composición para su uso según la reivindicación 8, en la que la fibrilación auricular es una fibrilación auricular aguda o paroxística.

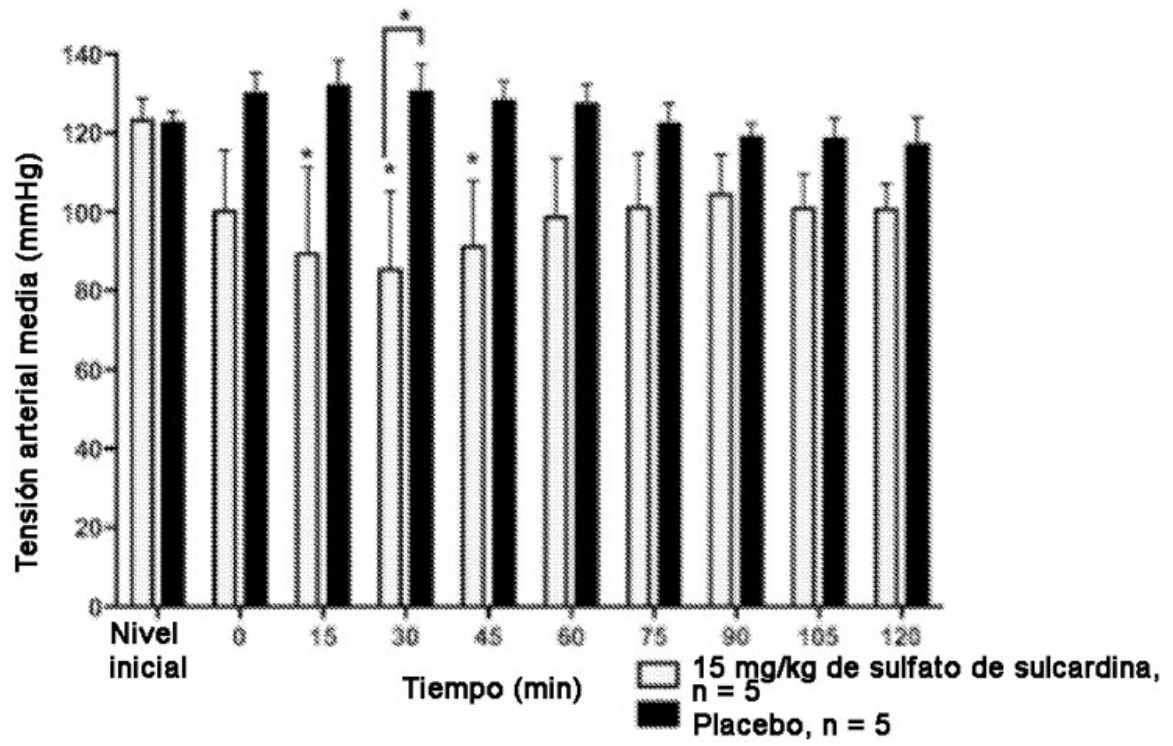


FIG. 1